

# **PRINCÍPIOS DE TERAPÊUTICA ANTIBIÓTICA NA DOENÇA CRÍTICA**

**JOÃO GONÇALVES PEREIRA**

**Tese para obtenção do grau de Doutor em Medicina  
na Especialidade em Medicina Interna  
na Faculdade de Ciências Médicas**

**JULHO, 2015**

# **PRINCÍPIOS DE TERAPÊUTICA ANTIBIÓTICA NA DOENÇA CRÍTICA**

**JOÃO GONÇALVES PEREIRA**

**Orientador: Professor PEDRO PÓVOA (Professor Associado)**

**Tese para obtenção do grau de Doutor em Medicina na Especialidade em  
Medicina Interna**

**JULHO 2015**

As to diseases, make a habit of two things — to help, or  
at least, to do no harm.”

Hippocrates

“They always say that time changes things. But you  
actually have to change them yourself.”

Andy Wharhol

## AGRADECIMENTOS

O desenvolvimento dum projeto desta natureza exige trabalho e empenhamento coletivo, com ideias que se vão criando, ganhando dimensão e concluindo.

Vários dos trabalhos que estão na base da sua construção são multicêntricos, tendo-se conseguido laços de cooperação assinaláveis e que testemunham o crescimento da atividade científica entre nós.

Gostaria por isso de realçar que este texto, para além da iniciativa pessoal que representa, é fruto do esforço e confiança de um grupo de pessoas às quais quero expressar o meu reconhecimento e agradecimento. Sem a sua ajuda, com os constrangimentos impostos pela minha actividade clínica, que sempre desempenhei sem restrições ao longo da realização deste trabalho, não teria sido possível a sua elaboração.

Destaco em primeiro lugar o Professor Pedro Póvoa, a quem quero expressar publicamente a minha gratidão. Sempre acreditou neste projeto, sempre estimulou a sua realização e teve sempre uma palavra para ajudar a ultrapassar os obstáculos. Sempre encorajador, mesmo nas alturas de maior dificuldade, para ele vai um agradecimento muito especial.

Quero também agradecer a todos os colaboradores dos estudos multicêntricos realizados em Unidades de Cuidados Intensivos em Portugal. Sem o seu esforço, muitas vezes anónimo, não seria possível aceder ao conhecimento que serviu de base para uma parte substancial deste trabalho. Realço o esforço e empenhamento do Professor José Artur Paiva e do Dr. António Carneiro.

Finalmente, agradeço a todos os colaboradores da Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente do Hospital S. Francisco Xavier e da Unidade de Cuidados Intensivos do Hospital de Vila Franca de Xira, pela ajuda que sempre me deram, quer na atividade clínica (da qual resultou uma parte substancial deste trabalho), quer na recolha dos dados necessários à sua conclusão.



## Lista de abreviaturas

**UCI** - Unidade de cuidados intensivos  
**OR** - *Odds ratio*  
**PK** - Farmacocinética  
**PD** - Farmacodinâmica  
**Cl** - *Clearance*  
**Cr** – Creatinina  
**Vd** - Volume de distribuição  
 $V_{dss}$  – Volume de distribuição em *steady state*  
**C<sub>max</sub>** - Concentração máxima  
**F<sub>u</sub>** - Fração livre  
**K<sub>el</sub>** – Constante de eliminação  
**TDM** - Monitorização terapêutica dum fármaco  
**Cl<sub>int</sub>** – *Clearance* intrínseco  
**Q** - débito de sangue  
**T<sub>1/2</sub>** - semi-vida  
**CIM** - Concentração inibitória mínima  
**UFC** – unidades formadoras de colónias  
**ESBL** – *Extended spectrum  $\beta$ -Lactamases*  
**PBP** - *Penicillin binding proteins*  
**T>CIM** – fração do tempo em que a concentração de antibiótico é superior à CIM  
**PTA** – *probability of target attainment*  
**CFR** – *Cumulative fraction of response*  
**PC** – Perfusão contínua  
**Tid** – administração 8-8h  
**Bid** - administração 12-12h  
**MRSA** - *Staphylococcus aureus* resistente à metilina  
**SACiUCI** - Sépsis Adquirida na Comunidade em Unidade de Cuidados Intensivos  
**INFAUCI** – Infecção na Admissão em Unidade de Cuidados Intensivos  
**SOFA** - *Sequential organ failure assessment*  
**CPIS** - *Clinical Pulmonary Infection Score*  
**PCR** - Proteína C-reativa  
**HPLC** – *high performance liquid chromatography*  
**ECMO** - *extra-corporeal membrane oxygenation*

A reprodução dos artigos publicados foi  
autorizada pelos respetivos Editores.

## Índice

Resumo	10
Abstract	13
Introdução	15
1.1 - Antibióticos e resistência	15
1.2 - Impacto da infeção e da antibioterapia precoce	18
1.3 - Consumo e resistências aos antimicrobianos	19
1.4 - Utilização racional de antibióticos	21
Bibliografia	22
Capítulo 1 – Epidemiologia da infeção	25
1.1 - Introdução	25
1.2 - Epidemiologia em Portugal	26
1.3 - Estudo clínico: Epidemiologia da sépsis em Portugal	28
1.4 - Mortalidade e fatores de risco	31
Bibliografia	32
Artigo 1	35
Capítulo 2 – Farmacocinética	43
2.1 - Introdução	43
2.2 - Parâmetros farmacocinéticos	43
2.2.1 - Absorção	44
2.2.2 - Distribuição	47
2.2.3 - Excreção	48
2.3 - Fração livre	49
2.4 - Curva concentração-tempo	50
2.5 - Doença crítica	52
2.6 - Aplicação à posologia dos antibióticos	53
Bibliografia	55
Artigo 2	57
Capítulo 3 – Farmacodinâmica dos antibióticos	61
3.1 - Farmacodinâmica	61
3.2 - Parâmetros PK/PD	62
3.3 - Antibióticos tempo-dependente	65
3.4 - Antibióticos concentração-dependente	67

3.5 - Sensibilidade bacteriana	68
3.6 - Modelos PK/PD	69
Bibliografia	71
Capítulo 4- Infecção grave e posologia antibiótica	74
4.1 - Infecção grave	74
4.2 - Alterações da distribuição tecidual	77
4.3 - Prescrição antibiótica no doente com falência multi-orgânica	78
4.4 - Monitorização terapêutica da concentração de antibióticos	80
4.5 - Estudo clínico	81
Bibliografia	84
Artigo 3	89
Capítulo 5 - Farmacodinâmica em doentes críticos	106
5.1 – Introdução	106
5.2 – Agente	106
5.3 - Sensibilidade bacteriana <i>in vivo</i>	108
5.4 – Biofilmes	110
5.5 - Concentrações de antibióticos no doente crítico	113
Bibliografia	114
Capítulo 6 - Optimização da terapêutica antibiótica	118
6.Parte I - Antibióticos tempo-dependente	118
6.1.1 - Evidência experimental <i>in vitro</i>	120
6.1.2 - Evidência <i>in vivo</i>	121
6.1.3 - Limites à avaliação da eficácia dos antibióticos	124
6.1.4 - Estudo Clínico: Perfusão contínua da piperacilina/tazobactam	125
Artigo 4	128
6.Parte II - Antibióticos Concentração dependente	135
6.2.1 - Monitorização da PK	137
6.2.2 - Aplicação da TDM aos aminoglicosídeos	138
6.2.3 - Estudo Clínico: A PK da primeira dose de gentamicina	139
6.2.3.A – Resultados	140
Bibliografia	142
Artigo 5	147
Capítulo 7 - Estratégia para melhorar a posologia dos antibióticos	153

7.1 – Introdução	153
7.2 - Tempo até ao início da antibioterapia e resolução da sépsis	155
7.2.1 - Estudo clínico	155
7.3 - Avaliação do impacto da bacteriémia na sépsis	157
7.3.1 - Estudo clínico	157
7.4 - Adequação da posologia de antibióticos no doente crítico	159
7.4.1 - Estudo clínico	160
7.5 - Optimização da posologia – modulação da dose	161
7.6 – Descalação	162
7.6.1 - Artigo de revisão e opinião: Modulação da dose de antibióticos	163
Bibliografia	165
Artigo 6	168
Artigo 7	175
Artigo 8	182
Capítulo 8 - Resistências aos antibacterianos	188
8.1 - Contributos da PK	188
8.2 - Resistências aos antibióticos	189
8.3 - Mecanismos de resistência	189
8.3.1 – Penicilinas	192
8.3.2 – Cefalosporinas	193
8.3.3 – Macrólidos	193
8.3.4 – Fluoroquinolonas	194
8.4 - Persistência de mutantes	194
8.5 - Concentração de prevenção de mutantes	195
8.6 - Estratégias antibióticas para a redução de resistências	197
Bibliografia	200
Perspetivas de futuro	205
Bibliografia	208

## Resumo

A infeção é frequente durante a doença crítica, quer como causa da doença crítica quer como complicação da sua evolução. Paradoxalmente, os avanços da medicina moderna aumentaram eles próprios o risco de infeção, ao permitir a sobrevivência até idades avançadas, ao criar um novo grupo de doentes imunodeprimidos, nomeadamente doentes tratados com fármacos que interferem com as suas defesas naturais (corticóides, citostáticos), ao aumentar o tempo de vida de hospedeiros com comorbilidades debilitantes.

Os antibióticos são um dos elos essenciais no tratamento da infeção. Contudo o seu uso também promove a seleção e crescimento de bactérias resistentes. Para além disso as doses convencionais de antibióticos foram selecionadas numa altura em que a resistência era um fenómeno raro e podem não ser atualmente as mais adequadas.

Existe hoje muita evidência acumulada que os doentes críticos sofrem alterações da sua farmacocinética (PK) que podem facilitar a ocorrência de falência terapêutica ou de toxicidade tanto por sub como por sobredosagem de antibióticos. Essas alterações são complexas e difíceis de estudar. Finalmente, também a farmacodinâmica (PD) dos antibióticos pode estar alterada nesta população, podendo haver necessidade de ajustar os alvos terapêuticos de forma individual.

O objetivo deste trabalho foi investigar a relação entre a terapêutica antibiótica, as suas características PK e PD, a carga bacteriana e o prognóstico dos doentes críticos.

O plano de investigação incluiu:

1. Dados da epidemiologia portuguesa de doentes críticos com infeção;
2. Avaliação da relação entre a carga bacteriana, o tempo até ao início do tratamento antibiótico e o prognóstico dos doentes críticos;
3. Avaliação da evolução da PK durante o tratamento da infeção;
4. Um estudo multicêntrico para avaliação da eficácia da terapêutica com um  $\beta$ -lactâmico doseado de acordo com a relação PK/PD.

Na introdução é descrita a importância dos antibióticos, a sua origem e o problema crescente das resistências bacterianas relacionadas com o seu emprego e abuso. É salientada a importância de racionalizar a posologia, de acordo com os conceitos de

PK e de PD. No Capítulo 1 são apresentados dados de epidemiologia portuguesa de infeção em doentes críticos, sobretudo retirados de dois estudos prospetivos, observacionais, os quais incluíram mais de 50% da capacidade de internamento em cuidados intensivos existente em Portugal. No Capítulo 2 são descritos os conceitos de PK e as suas alterações nos doentes críticos. De seguida são revistos os conceitos de PD de antibióticos e a sua aplicação a esta população, em particular durante as infeções graves (Capítulo 3).

Nos capítulos seguintes são aprofundadas estas alterações da PK nos doentes críticos e as suas causas, de forma a destacar a importância da monitorização da concentração dos antibióticos. São apresentados os dados duma revisão sistemática de PK de antibióticos nesta população (Capítulo 4), pormenorizadas as alterações da PD que comprometem a eficácia da terapêutica antibiótica, facilitam o desenvolvimento de resistências e podem levar a falência terapêutica (Capítulo 5).

Consequentemente a compreensão global destas alterações, da sua relevância clínica e a revisão da evidência disponível facilitou o desenvolvimento do próprio plano global de investigação (Capítulos 6 e 7). No Capítulo 6.1 são descritos os antibióticos tempo-dependente e a importância de aumentar o seu tempo de perfusão. Foi desenhado um estudo multicêntrico para comparar a eficácia e segurança da perfusão contínua da piperacilina tazobactam (um antibiótico  $\beta$ -lactâmico associado a um inibidor de  $\beta$ -lactamases) com a mesma dose do antibiótico, administrado em dose convencional, intermitente.

A importância de dosear corretamente os antibióticos concentração-dependente foi também avaliada num estudo a primeira dose dos aminoglicosídeos (Capítulo 6.2). Outras estratégias para melhorar os resultados assistenciais dos doentes infetados são abordadas no Capítulo 7, em particular a importância da terapêutica antibiótica precoce, a avaliação da carga bacteriana e a compreensão da variação da PK ao longo do tratamento da infeção. Foi desenvolvido um algoritmo de abordagem terapêutica que incluiu estas alterações da PK e da PD nos doentes críticos. Finalmente no Capítulo 8 são descritos mecanismos de desenvolvimento das resistências bacterianas bem como estratégias para a sua abordagem. O Capítulo final (Capítulo 9) aponta um plano para futuras áreas de trabalho.

O elemento chave identificado neste trabalho de investigação é o reconhecimento

da variabilidade significativa da PK dos antibióticos durante a doença crítica, a qual condiciona a sua posologia. Estas alterações estão relacionadas com a própria gravidade da doença e tendem a diminuir ao longo do seu tratamento. No entanto nem a gravidade da doença nem as características individuais as permitem prever de forma aceitável pelo que a utilização duma posologia universal, independente da situação clínica concreta, pode ser inadequada. As estratégias para melhorar os resultados assistenciais dos doentes críticos infetados devem ser baseadas na individualização da posologia antibiótica de acordo com os princípios da PK e da PD, preferencialmente apoiadas em doseamentos da sua concentração.



## Abstract

Infection commonly occurred during critical illness, either as a cause or complicating the course of the disease. Advances in medicine had paradoxically increase the risk of infection, both by improving survival to older ages and by introducing a new group of immunosuppressed patients, those who are treated with drugs that interfere with their natural defenses (corticosteroids, cytostatics) and those who survived longer with aggressive diseases.

Antibiotics are of paramount importance for treating infection. However the use of these drugs also promote the selection and growth of resistant bacteria. Furthermore conventional antibiotic doses were calculated for less severe patients during a time when resistance was rare.

Nowadays there is increasing evidence that critically ill patients experiment altered pharmacokinetics (PK) that may lead to therapeutic failure and/or drug toxicity. Equally, such PK alterations are complex and challenging to investigate. Finally pharmacodynamics (PD) may also be different in this population and antibiotic targets may need to be tailored to the individual patient.

The aim of this research was to investigate the relationship between antibiotic therapy, its PK and PD, bacterial burden and critically ill patients outcomes.

The research plan comprised of:

1. Epidemiological portuguese data of critically ill infected patients;
2. Relationship between burden of bacteria, time until the start of antibiotics and patient outcomes;
3. Evaluation of PK during treatment of infection;
4. A multicentre study evaluating PK guided  $\beta$ -lactam therapy.

The introductory chapter outlines the importance of antibiotics, its origins, the problem of increasing bacteria resistance, related to its use and overuse and the importance of rational drug dosing using PK and PD concepts. In Chapter 1 portuguese epidemiological data of infections in critically ill patients is presented, mostly coming from two prospective observational studies, encompassing more than 50% of critically ill beds available in Portugal. Chapter 2 describes the concepts of PK and the changes occurring in critically ill patients. This is followed by a review of

the concepts of PD of antibiotics and its application to this population, especially during severe infections (Chapter 3).

In the following chapter these changes in antibiotics PK in critical illness are and its causes are detailed, to outline the importance of therapeutic drug monitoring. Data on a systematic review of antibiotics PK in those patients is provided (Chapter 4). The following chapter (Chapter 5) elucidates important changes in PD, that compromises antibiotic therapy, facilitate the occurrence of resistance and may lead to therapeutic failure.

Thus, an understanding of the clinical problem and available evidence facilitated the development of a comprehensive research plan (Chapter 6 and Chapter 7). Chapter 6.1 describes time-dependent antibiotics and the importance of extending its perfusion time. A multicenter study was designed to compare the continuous infusion of piperacillin tazobactam (a  $\beta$ -lactam antibiotic) with the same daily dose, prescribed in a conventional, intermittent dose.

The importance of correct dosing of antibiotics was also assessed through a study addressing aminoglycoside (a concentration-dependent antibiotic) therapy (Chapter 6.2), focusing on its first dose. Strategies to improve severe infected patients outcomes were addressed in Chapter 7, namely the importance of early antibiotic therapy, assessing the burden of bacteria and understanding changes in antibiotic concentration during the course of infection. An algorithm to include all the described changes in both PK and PD of critically ill patients was developed. Finally in Chapter 8 mechanisms of the increasing resistance of bacteria are described and strategies to address that problem are proposed. The closing chapter (Chapter 9) lays a roadmap for future work.

The key finding of this research is the significant variability of the antibiotics PK during critical illness, which makes dosing a challenging issue. These changes are related to the severity of the infection itself and improve through the course of the disease. However neither disease severity nor individual characteristics are useful to predict PK changes. Therefore, the use of a universal dose approach, regardless of the individual patient, may not be the best approach. Strategies to improve patients' outcomes should be based on tailoring antibiotics to the individual patient, according to PK and PD principles, preferentially supported by therapeutic drug monitoring.

## **Introdução**

### **1. Antibióticos e resistências**

A infecção e a sépsis, quer quando adquirida na comunidade quer resultante de complicação do internamento hospitalar, são diagnósticos comuns de internamento, estando associados ao aumento da morbilidade, da demora média hospitalar (e respectivos custos) bem como da mortalidade, particularmente dos doentes agudos que carecem de cuidados intensivos<sup>1</sup>.

Historicamente as diferentes infeções tiveram impacto significativo na vida humana, tendo sido causa comum de morbilidade e mortalidade, particularmente nos extremos da vida, criança e idoso, mas também quando se manifestaram de forma dramática, em epidemias.

Avanços importantes na área da microbiologia, da assépsia, da vacinação e mesmo desenvolvimentos tecnológicos, tais como a canalização de água potável, a criação das redes de esgotos, a pasteurização do leite e seus derivados, a conservação de diferentes alimentos, contribuíram para diminuir a incidência das infeções e para o controlo da transmissão epidémica na primeira metade do século XX. De igual forma, a introdução da terapêutica antibiótica na prática clínica melhorou de forma significativa o prognóstico dos doentes com infeções bacterianas graves, particularmente a diminuição da mortalidade. De facto, situações com elevada letalidade, como a pneumonia, a meningite, a bacteriémia passaram a dispor de terapêutica etiológica e tal mudou de forma dramática o seu prognóstico. Este facto gerou um optimismo generalizado, criando mesmo a convicção de que as doenças infecciosas seriam já um problema do passado, pois com os antibióticos todas as infeções seriam curáveis.

Novos antibióticos apareciam rapidamente a partir da investigação laboratorial, derivados de substâncias bactericidas produzidas por diferentes microrganismos para obter vantagem competitiva na sua permanente luta pela sobrevivência e por alimento. Para tal os microrganismos sintetizam substâncias tóxicas para outras bactérias, o que diminui a competição e é uma vantagem adaptativa potencial. O avanço da tecnologia permitiu isolar esses compostos antibióticos, seleccionar os não tóxicos para as células humanas, e produzi-los em larga escala, para utilização clínica.

Alguns desses compostos foram particularmente atrativos, pois ligavam-se e bloqueavam o funcionamento de estruturas das células procariotas, inexistentes nas células eucariotas, isto é possuíam alvos diferentes. Dessa forma as mesmas podiam ser antibióticas (contra a vida) mas serem seguras para utilização no humano.

No entanto, rapidamente a seguir à introdução destes antibióticos, identificaram-se doentes infetados com bactérias resistentes aos mesmos. Alguns dos mecanismos de resistência eram já pré-existent à comercialização dos antibióticos. De facto, as mesmas bactérias capazes de sintetizarem  $\beta$ -lactâmicos, para ganharem vantagem nesta “guerra biológica”, produziam igualmente  $\beta$ -lactamases, enzimas que as protegiam dos seus próprios compostos tóxicos. A este fenómeno somava-se a resistência inata de algumas bactérias, habitualmente por não possuírem local de ligação do antibiótico.

Mas rapidamente a comunidade médica se apercebeu de outro fenómeno preocupante, a capacidade adaptativa das bactérias. Quanto mais antibióticos eram usados mais as bactérias se tornavam resistentes aos seus efeitos.

A utilização crescente destes fármacos, o desenvolvimento dos hospitais e de intervenções médicas cada vez mais complexas (com o já referido aparecimento duma nova população de doentes crónicos, mais susceptíveis às infeções), levou à emergência de bactérias adaptadas a estes meios, cada vez menos sensíveis à ação bactericida dos antibióticos. Destacam-se pela sua importância clínica a *Pseudomonas aeruginosa* e o *Staphylococcus aureus* resistente à metilina.

Em paralelo, uma vez que era limitado o número de bactérias acessível a isolamento e estudo laboratorial bem como o número de alvos, mecanismos bacterianos que podiam ser inibidos, percebeu-se ser finito o número de novas classes antibióticas que se conseguiriam comercializar. De facto 40 anos passaram sem a introdução terapêutica de qualquer nova classe (figura 1).

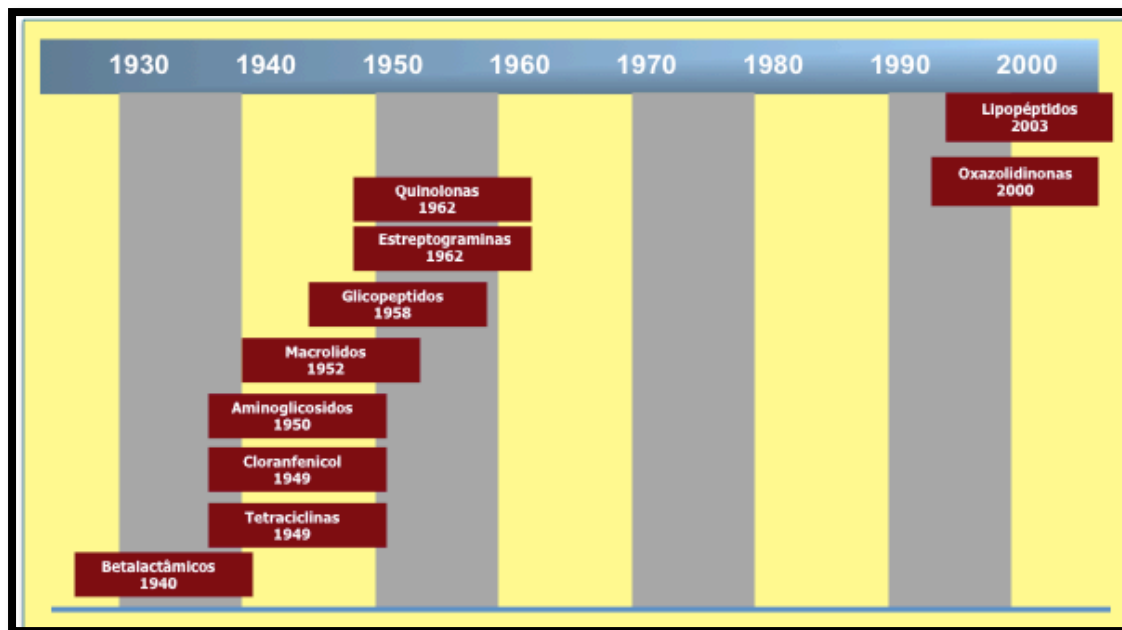


Figura 1 – Evolução temporal da introdução comercial de classes de antibióticos.

E tal decorreu em conjunto com o uso crescente de antibióticos na prática clínica, na veterinária e em uso “livre”, não medicamente assistido. A emergência de resistências em bactérias virulentas para a espécie humana foi assim o corolário natural. Bactérias tipicamente responsáveis por infeções de ambulatório deixaram de ser susceptíveis aos antibióticos mais usados. Destacam-se as diferentes espécies de *Salmonella spp*, o *Streptococcus pneumoniae* e, mais recentemente, as enterobactérias como a *Escherichia coli* e a *Klebsiella pneumoniae*, o *Enterococcus*, particularmente o *faecium*.

Concomitantemente aumentou o papel do hospital nos cuidados de saúde. Procedimentos médicos cada vez mais complexos passaram a estar disponíveis, já não possíveis em ambulatório mas carecendo de meios (equipamentos terapêuticos e de monitorização, salas com assépsia total, anestesia) apenas disponíveis em meio hospitalar. Esse facto, associado a importantes ganhos em saúde, aumentou paradoxalmente a exposição dos doentes ao risco de infeção. O número crescente de próteses implantadas, a utilização de terapêuticas imunossupressoras contribuiu também para aumentar a susceptibilidade às infeções e a organismos habitualmente não virulentos, bem como o rápido aumento da longevidade e da sobrevivência com doenças crónicas, a que se associa a debilidade física e imunológica.

Tem assim mudado rapidamente o paradigma do doente em risco. Este é agora um doente mais idoso, com patologias crónicas, menos capaz de resistir à infeção e com menor reserva fisiológica para se defender e suportar a agressão.

## **2. Impacto da infeção e da antibioterapia precoce**

Diversos estudos identificaram maior mortalidade nos doentes críticos infetados quando comparados com populações similares, com a mesma gravidade de doença mas com etiologia não infecciosa. No estudo EPIC II<sup>2</sup>, um estudo multicêntrico internacional, que avaliou a prevalência de infeção num único dia (*point prevalence*) em unidades de cuidados intensivos (UCIs) de todo o mundo (infeção adquirida na comunidade ou no hospital), a mortalidade na UCI dos doentes infetados foi de 25%, valor significativamente superior ao verificado nos doentes não infectados, apenas 11% (*odds ratio* (OR) 1.52).

A intervenção terapêutica que foi sistematicamente associada à diminuição da mortalidade e à melhoria dos resultados assistenciais nas infeções graves, foi o início precoce de antibioterapia apropriada, ou seja, com eficácia *in vitro* contra o microrganismo responsável pela infeção<sup>1,3</sup>. Consequentemente, o início da terapêutica antibiótica passou a ser considerado uma urgência, com recomendações sucessivas para que o mesmo seja tão precoce quanto possível<sup>4</sup> e com um espectro de atividade que garanta a sua adequação. Um estudo retrospectivo reforçou esta ideia demonstrando, numa coorte de doentes com hipotensão associada a sépsis, a associação entre o início precoce da terapêutica antibiótica adequada e a diminuição da mortalidade<sup>5,6</sup>.

Essa terapêutica precoce é quase sempre empírica (as culturas microbiológicas demoram pelo menos 24 horas) pelo que, para aumentar a probabilidade da sua adequação, é necessário selecionar um fármaco (ou associações dos mesmos) com espectro amplo de atividade, o suficiente para cobrir todos os agentes prováveis da infeção.

Esta seleção de terapêutica antibiótica, com alta probabilidade de ser adequada, tem vindo a tornar-se mais complicada, particularmente nas infeções hospitalares, na medida em que as bactérias adquirem resistências às classes antibióticas mais usadas

ou que as infeções são provocadas por agentes intrinsecamente resistentes (*Pseudomonas* spp, *Acinetobacter* spp). Desta forma, pode ser necessário incluir nos regimes empíricos para tratar as infeções mais graves, antibióticos de muito largo espectro, habitualmente em associação, o que facilita o aparecimento de reações adversas<sup>7</sup> e também a seleção de bactérias resistentes. A exposição sistemática a antibióticos bactericidas para a generalidade das bactérias, particularmente nos hospitais, contribui para o desenvolvimento de novas resistências e interfere com a flora comensal do hospedeiro, sendo esta alteração muitas vezes persistente e de consequências imprevisíveis. De facto, esta flora comensal, o microbioma, influencia o desenvolvimento e a ação do sistema imunitário, sendo ela própria crítica para limitar a proliferação de clones bacterianos virulentos<sup>8</sup>. Quando exposta a terapêutica antibiótica diminui em número e em diversidade<sup>9</sup>, efeito esse que pode perdurar semanas a meses, o que facilita a adesão e multiplicação dos microrganismos resistentes.

Consequentemente, na seleção da terapêutica antibiótica é importante considerar o balanço entre os benefícios desejados e estes efeitos adversos. A própria gravidade da doença, em particular o risco vital e/ou de falência de órgãos associado à eventual progressão do quadro infeccioso, é assim determinante para decidir a precocidade e espectro da terapêutica antibiótica. Para o tratamento duma infeção sem envolvimento sistémico, com baixo risco de disfunção orgânica<sup>10</sup> esse espectro poderá ser restringido com segurança aos agentes mais comuns, habitualmente de menor resistência antibiótica, de forma a minimizar o risco ecológico para o hospedeiro.

### **3. Consumo e resistências aos antimicrobianos**

O desejo de cada médico de poder oferecer ao seu doente o *restitutio ad integrum*, teoricamente possível quando se usa um antibiótico para tratar uma infeção, contribuiu para o aumento do diagnóstico de infeção e para o aumento exponencial do consumo destes fármacos. No entanto, a decisão de iniciar um antibiótico deve ser apenas baseada na convicção de que o processo patológico agudo subjacente tem etiologia infecciosa, em particular bacteriana ou fúngica. Esse diagnóstico pode ser particularmente problemático pois não existe um marcador universal de infeção

(similar à troponina no enfarte agudo do miocárdio) e o quadro clínico da sépsis pode mimetizar muitas outras patologias.

A escolha do antibiótico empírico deve ser suportada pelo conhecimento dos agentes habitualmente responsáveis pelo tipo de quadro infeccioso observado e pelas características individuais de cada doente.

A sobreutilização dos antibióticos, particularmente em doentes com quadros *sepsis-like*, facilita a seleção de bactérias resistentes. Estas, aproveitando a diminuição concomitante da própria biodiversidade no hospedeiro, induzida pelos antibióticos, encontram o terreno fértil para se instalar, proliferar e, caso possuam endo ou exotoxinas virulentas, causar doença. A exposição aos antibióticos pode promover o desenvolvimento de resistência das bactérias, através da desrepressão de *locus* genéticos responsáveis pela expressão de mecanismos de resistência, incluindo os transposons e os plasmídeos, muitas vezes com aumento da expressão de bombas de efluxo. Tal é particularmente comum quando as bactérias são expostas a concentrações sub-terapêuticas ou durante um tempo muito prolongado aos antibióticos. O uso destes fármacos em doentes colonizados ou perante culturas contaminadas<sup>11-13</sup>, como se discute ao longo deste texto, mais contribui para agravar esta situação.

Em paralelo, os avanços da tecnologia médica permitem a sobrevivência dum número cada vez maior de “hospedeiros frágeis”, doentes muito idosos, doentes com comorbilidades debilitantes ou sujeitos a terapêuticas imunossupressoras. Estes têm um sistema imunitário fragilizado e acresce que são frequentemente expostos a antibióticos. Persistem assim cronicamente colonizados com estas bactérias resistentes, facilitando meios para o seu desenvolvimento.

As estratégias destinadas a reduzir este risco de infeção por bactérias resistentes assentam consequentemente em dois vectores distintos: a redução da transmissão entre hospedeiros (quer infetados quer colonizados), fundamentalmente através de medidas de contenção, isolamento físico e/ou barreiras de contato, e a redução da pressão antibiótica sobre o ambiente microbiológico.

Não cabe no objectivo deste trabalho a apreciação dos mecanismos de prevenção da transmissão entre hospedeiros. As mesmas podem contribuir para a redução de



surtos de infeção por organismos multirresistentes. No entanto, como ficou muito bem demonstrado em Hong Kong, por altura da epidemia do *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS, causado por Coronavírus)<sup>14</sup>, estas medidas, se aplicadas de forma indiscriminada sem alteração da pressão antibiótica, levam a mudanças da flora microbiana responsável pelas infeções nosocomiais mas não as eliminam. Pelo contrário, podemos mesmo especular que o excessivo uso de terapêutica antibiótica, pelo receio de sobreinfeções, contribuiu para o aumento da incidência de algumas espécies virulentas (como o *Staphylococcus aureus* e *Candida spp*), enquanto outras (como a *Pseudomonas aeruginosa*) diminuíram significativamente.

#### **4. Utilização racional de antibióticos**

Os antibióticos são fármacos que interferem de forma letal com estruturas bacterianas não existentes nas células humanas, os seus alvos, promovendo a morte dos microrganismos patogénicos com o mínimo de toxicidade para o indivíduo. Para tal é necessário que a concentração dos antimicrobianos nos tecidos infectados seja bactericida e, ao mesmo tempo, não provoque lesão nas células do organismo, ou seja, que durante um intervalo de tempo ideal esteja dentro da janela de concentração terapêutica (relação essa que varia com as diferentes classes).

Para além da decisão de iniciar um antibiótico e da seleção do fármaco, compete ainda ao clínico decidir a posologia, a dose, o intervalo, a duração da terapêutica e via de administração. Alterações no perfil de sensibilidade dos agentes microbianos têm tornado estas questões mais prementes e relançado o interesse na farmacocinética (PK) e na farmacodinâmica (PD). De facto, a atividade bactericida depende da relação entre o fármaco e sua concentração, a bactéria e o hospedeiro e das interações entre estes.

O uso racional dos antibióticos passa pela seleção de fármacos adequados ao tratamento de cada infeção, com espectro de atividade dirigido ao microrganismo responsável e que atinja concentrações adequadas nos tecidos envolvidos. A utilização de algoritmos de decisão<sup>15</sup> permite reduzir a exposição bacteriana excessiva aos antibióticos, nomeadamente pela melhoria no processo de diagnóstico, pela redução da duração da antibioterapia para o tempo mínimo eficaz, pela utilização de

descalação e de protocolos de terapêutica antibiótica adequados à epidemiologia local. Esta estratégia global, de *stewardship* (“gestão”) de antibióticos, pode necessitar de investimentos iniciais significativos, nomeadamente para reforço dos sistemas de comunicação da informação entre o laboratório e os clínicos (em particular informáticos), melhoria da tecnologia laboratorial (para identificação mais precoce dos microrganismos e seus perfis de sensibilidade), doseamento de biomarcadores associados à infecção e sua evolução, elaboração em tempo real de cartas microbiológicas (para facilitar a escolha apropriada da terapêutica empírica).

No entanto, a *stewardship* de antibióticos contribui para reduzir a taxa global de infeções adquirida nos hospitais, a taxa de organismos multirresistentes, o consumo total de antibióticos<sup>16</sup>, podendo contribuir para a diminuição global da mortalidade<sup>17</sup> e para a diminuição do tempo de internamento<sup>18</sup>. No cômputo global está associada à diminuição dos custos globais hospitalares<sup>19</sup> e para o aumento da segurança dos doentes.

O acompanhamento direto, presencial dos clínicos por elementos dessa equipa de gestão da terapêutica antibiótica, parece aumentar a adesão a esta estratégia<sup>20</sup>.

## Bibliografia

1. Nguyen H, Rivers E, Abrahamian F, et al. Severe sepsis and septic shock: review of the literature and emergency department management guidelines. *Ann Emerg Med* 2006;48:28–54.
2. Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. *JAMA* 2009;302:2323–9.
3. Sandiumenge A, Diaz E, Bodí M, Rello J. Therapy of ventilator-associated pneumonia. A patient-based approach based on the ten rules of “The Tarragona Strategy”. *Intensive Care Med* 2003;29:876–83.
4. Cardoso T, Carneiro AH, Ribeiro O, Teixeira-Pinto A, Costa-Pereira A. Reducing mortality in severe sepsis with the implementation of a core 6-hour bundle: results from the Portuguese community-acquired sepsis study (SACiUCI study). *Crit Care* 2010;14:R83.

5. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006;34(6):1589–96.
6. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, et al. Empiric Antibiotic Treatment Reduces Mortality in Severe Sepsis and Septic Shock From the First Hour: Results From a Guideline-Based Performance Improvement Program. *Crit Care Med* 2014;42:1749–55.
7. Ball P, Baquero F, Cars O, et al. Antibiotic therapy of community respiratory tract infections: strategies for optimal outcomes and minimized resistance emergence. *J Antimicrob Chemother* 2002;49:31–40.
8. Udekwi KI, Parrish N, Ankomah P, Baquero F, Levin BR. Functional relationship between bacterial cell density and the efficacy of antibiotics. 2009;:745–57.
9. Benus RF, Harmsen HJ, Welling GW, et al. Impact of digestive and oropharyngeal decontamination on the intestinal microbiota in ICU patients. *Intensive Care Med* 2010;36:1394–402.
10. Yu VL, Singh N. Excessive antimicrobial usage causes measurable harm to patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2004;30:735–8.
11. Baquero F, Baquero-Artigao G, Cantón R, García-Rey C. Antibiotic consumption and resistance selection *Streptococcus pneumoniae*. *J. Antimicrob. Chemother.* 2002;50(Suppl. 2):27–37.
12. Lipsitch M, Samore MH. Antimicrobial use and antimicrobial resistance: A population perspective. *Emerg. Infect. Dis.* 2002;8:347–54.
13. Howard DH, Scott RD, Packard R, Jones D. The global impact of drug resistance. *Clin Infect Dis* 2003;36(Suppl 1):S4–10.
14. Yap FHY, Gomersall CD, Fung KSC, et al. Increase in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Acquisition Rate and Change in Pathogen Pattern Associated with an Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome. *Clin Infect Dis* 2004;39:511–6.
15. Dellit TH, Owens RC, McGowan JE, et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2007;44:159–77.

16. Kaki R, Elligsen M, Walker S, Simor A, Palmay L, Daneman N. Impact of antimicrobial stewardship in critical care: a systematic review. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:1223–30.
17. Rimawi RH, Mazer M a, Siraj DS, Gooch M, Cook PP. Impact of regular collaboration between infectious diseases and critical care practitioners on antimicrobial utilization and patient outcome. *Crit Care Med* 2013;41:2099–107.
18. Weiss CH, Moazed F, McEvoy C a, et al. Prompting physicians to address a daily checklist and process of care and clinical outcomes: a single-site study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:680–6.
19. Luyt C-E, Bréchet N, Trouillet J-L, Chastre J. Antibiotic stewardship in the intensive care unit. *Crit Care* 2014;18:480.
20. Gonçalves-Pereira J. Cooperative approach: a further step in antimicrobial stewardship programs. *Crit Care Med* 2013;41:2226–7.

## Capítulo 1 - Epidemiologia da infeção

### Resumo

*A terapêutica antibiótica inicial é habitualmente empírica. Logo deve ser baseada no conhecimento dos agentes microbiológicos mais frequentes. Neste capítulo é descrita a epidemiologia da sépsis em Portugal, com recurso ao estudo de point prevalence promovido pela Direção Geral de Saúde e ao estudo prospetivo de 2004, sobre sépsis grave adquirida na comunidade em doentes admitidos em Unidades de Cuidados Intensivos (estudo SAC UCI). É reconhecido o hiato de conhecimento nesta área e descrito o estudo prospetivo realizado (estudo INFAUCI) bem como os seus resultados principais. O mesmo estudo deu origem a um artigo original publicado no Clinical Microbiology and Infection no qual foi discutido o impacto da infeção na admissão em Unidades de Cuidados Intensivos (artigo 1). Nos doentes com infeção foram identificados os fatores (modificáveis e não modificáveis) relacionados com o seu prognóstico.*

### 1. Introdução

A relação entre as características de cada antibiótico e a sua eficácia é determinada pela sua concentração no hospedeiro ao longo do tempo e pela sensibilidade bacteriana *in vivo* (inferida por um marcador indireto, laboratorial, a concentração inibitória mínima, (CIM)). A CIM varia com a espécie bacteriana e com as características de cada antibiótico. Cada espécie de microrganismos virulentos pode ter sensibilidade variável de acordo com o seu fenotipo.

Por tudo isto, o conhecimento da epidemiologia das infeções, da prevalência dos microrganismos responsáveis e do seu padrão local de sensibilidade aos antibióticos, é crítico para planear a terapêutica antibiótica empírica para cada foco de infeção. Tendo em atenção que a própria exposição prévia a antibióticos influencia o padrão de sensibilidade, estes dados têm de ser regularmente validados, pois pode haver mudanças dramáticas em curtos espaços de tempo.

Alguns microrganismos têm resistências intrínsecas a um número muito grande de classes antibióticas pelo que o risco da sua presença altera de forma substancial a antibioterapia empírica. Estão nestas condições o *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), a *Pseudomonas aeruginosa* e o *Acinetobacter baumannii*.

## 2. Epidemiologia em Portugal

Alguns estudos recentes contribuíram para definir a realidade epidemiológica nacional, quer a nível comunitário quer intra-hospitalar.

Em 2013 a Direção Geral de Saúde aderiu ao estudo europeu transversal, de *point prevalence*, de epidemiologia das infeções adquiridas nos hospitais e do consumo de antimicrobianos. Em Portugal a participação foi obrigatória para todos os hospitais do Serviço Nacional de Saúde. Este estudo foi realizado em todo o hospital, não exclusivamente em UCIs.

No dia do estudo, a prevalência de infeção hospitalar era, em Portugal, 10.6% (bastante superior à média europeia, de 6.1%). Os focos mais prevalentes identificados foram o trato respiratório inferior (29.3%), o trato urinário (21.1%) e o local cirúrgico (18%).

Tal como seria de prever, a colocação prévia de dispositivos invasivos esteve fortemente associada ao risco de qualquer infeção hospitalar, nomeadamente o cateter venoso central (prevalência de infeção hospitalar 31.3% vs. 9.7% nos doentes que não tiveram esse dispositivo), a algaliação (prevalência de infeção 32.9% vs. 9.7%), cateter venoso periférico (prevalência de infeção 11.7% vs. 8.3%) e ventilação mecânica invasiva (32.9% vs. 9.7% nos doentes sem este procedimento). De notar que a metodologia deste estudo, observacional, apenas permite identificar associação, não causalidade, e que a metodologia de *point prevalence* tende a aumentar as taxas (os doentes infetados ficam mais tempo internados).

Neste estudo foram isolados 1349 microrganismos (em 1122 doentes) distribuídos pelos seguintes grupos: enterobacteriaceas 35% do total; bacilos Gram negativo não fermentadores 18.5%; outros agentes Gram negativo 18.4%; cocos Gram positivo 34%, dos quais 243 (53.5%) *Staphylococcus aureus* (destes 73.7% MRSA). Dos restantes agentes Gram positivo, 23.6% eram *Enterococcus* resistente à vancomicina resistente. Os fungos foram 7% e os anaeróbios 3.7% do total de microrganismos.

No dia do estudo, 45.4% dos doentes internados em Portugal estavam a receber pelo menos um antibiótico sistémico (valor superior ao registado a nível europeu, de 35.8%).

Quando comparado com a prevalência de infeção em estudos similares prévios, verifica-se tendência ao aumento da prevalência da infeção hospitalar, particularmente à custa do aumento da infeção do local cirúrgico<sup>1</sup>. Esta variação poderá estar eventualmente associada ao aumento da idade e da prevalência de comorbilidades da população cirúrgica, mas é motivo de preocupação.

O estudo Sépsis Adquirida na Comunidade em Unidades de Cuidados Intensivos (SACiUCI) avaliou de forma prospetiva uma população de doentes admitida em UCIs portuguesas com sépsis adquirida na comunidade durante o ano de 2004. Participaram 17 UCIs em Portugal continental e Madeira, as quais constituíam na altura mais de metade das camas de cuidados intensivos disponíveis no país<sup>2</sup>.

Dos doentes admitidos durante um ano, 22% tinham infeção adquirida na comunidade. De entre os doentes infetados cerca de um quarto tinha uma infeção associada aos cuidados de saúde<sup>3</sup>. A este facto associou-se a identificação de agentes intrinsecamente resistentes aos antibióticos, em particular *Pseudomonas aeruginosa* e MRSA, 13 casos (3%) de cada<sup>4</sup>, apesar de estas infeções terem sido adquiridas em ambulatório.

Esta prevalência elevada de infeção da comunidade em doentes admitidos nas UCIs portuguesas, 22%, claramente acima da média europeia, tem sido identificada também em estudos internacionais<sup>5</sup> em conjunto com uma gravidade clínica e risco de morte elevado. Tal contribui para que a mortalidade nas UCIs portuguesas seja elevada, superior à média europeia, até porque a infeção está também intrinsecamente associada à mortalidade. A isto acresce um peso económico significativo para o sistema de saúde pois os doentes infectados têm habitualmente custos mais elevados do internamento, particularmente por aumento da demora média e maior necessidade de terapêutica endovenosa<sup>6</sup>.

Um dos factores que contribui para esta maior prevalência de infeção nas UCIs portuguesas é a limitação de camas de cuidados intensivos disponíveis<sup>7</sup>. Na Europa, Portugal possui a menor percentagem de camas de UCI/100 camas de hospital de agudos (1.4%) e a menor nº de camas de UCI/100.000 habitantes (4.2)<sup>8</sup>. Neste cenário, os doentes infetados, em que a doença crítica é habitualmente mais evidente e que têm potencialmente maior capacidade de recuperação, tendem a ser positivamente selecionados para admissão em UCI.

Na sequência destes trabalhos, foi elaborado um estudo epidemiológico multicêntrico para avaliação da infeção na admissão em cuidados intensivos com os seguintes objetivos:

1. Validar os dados observados no estudo SACiUCI, em particular a elevada incidência de infeções associadas a cuidados de saúde;
2. Avaliar a prevalência de infeções adquiridas no hospital, antes da admissão na UCI;
3. Determinar a evolução das taxas de resistência dos microrganismos isolados;
4. Identificar variáveis associadas ao processo de tratamento com influência nos resultados assistenciais.

### **3. Estudo clínico: Epidemiologia da sépsis em Portugal**

O estudo Infeção na Admissão em Cuidados Intensivos (INFAUCI) foi um estudo prospetivo, observacional, multicêntrico, tendo os dados sido recolhidos ao longo de um ano consecutivo, decorrido entre 1 Maio de 2009 e 31 Dezembro de 2010. Este estudo foi realizado em 14 UCIs portuguesas com o objetivo de determinar a prevalência e características da infeção na admissão na UCI, nomeadamente o foco, local de aquisição, gravidade clínica, características do hospedeiro, órgãos e sistemas afetados, microrganismos isolados. Foram avaliados os fatores de risco para mortalidade, o impacto da infeção na demora média e áreas de processo terapêutico passíveis de melhoria.

Foram no total avaliados 3766 doentes, dos quais 1652 (43.9%) estavam infetados na altura da admissão na UCI. A infeção pulmonar foi o foco mais prevalente, ocorrendo em 50% dos doentes infetados. Dois terços destes doentes apresentavam infeção adquirida na comunidade, dos quais 20.2% tinham critérios de infeção associada a cuidados de saúde<sup>9</sup>, percentagem similar ao registado no estudo SACiUCI (tabela 1). Os restantes doentes infetaram-se já no Hospital (previamente à transferência para a UCI).

No estudo INFAUCI, a demora mediana, quer na UCI quer no hospital, foi mais elevada nos doentes infetados (tabela 2), respectivamente 8 [2-38] e 22 [3-89] vs. 3



[1-3] e 13 [2-84] nos doentes não infetados, similar ao recentemente verificado em outras UCIs europeias<sup>10</sup>.

Tabela 1 –Comparação dos resultados dos estudos SACiUCI e INFAUCI

	SACiUCI		INFAUCI	
Ano	2004		2010	
N	4142		3572	
Idade	60 (±18)		61 (±17)	
Score SAPS II	44 (±18)		45 (±18)	
Score SOFA	7.4 (±3)		7 [1-15]	
	Infetados	Não infetados	Infetados	Não infetados
Comunidade	22%		30%	
Associada a Cuidados de saúde <sup>a</sup>	23%*		20%*	
Hospitalar			14%	
Mortalidade UCI	30%	23%	27%	19%
Mortalidade H	38%	32%	38%	26%
Demora UCI	9 [5-15]	5 [5-12]	8 [2-38]	4 [2-31]
Demora H	18 [10-29]	19 [5-22]	22 [3-89]	16 [3-84]

\* - Percentagem das infeções associadas adquiridas na comunidade em doentes com critérios de infeção associada a cuidados de saúde.

Na data de admissão na UCI, 51.8% dos doentes infetados estavam em choque séptico, particularmente os doentes com infeção intra-abdominal (65.6%). Cerca de metade tinham pelo menos duas falências orgânicas, identificadas por terem 3 ou mais pontos na classificação de insuficiência do órgão, de acordo com o *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) score<sup>11</sup>.

Foi isolado pelo menos um microrganismo em 48.3% dos doentes, sendo 52.3% bactérias Gram negativo, 36.9% bactérias Gram positivo e 4% fungos. Os agentes mais prevalentes foram a *Escherichia coli* (187 doentes, 45.4% dos quais isolados em infeções intra-abdominais) e o *Staphylococcus aureus* (159 casos, 45.9% em pneumonias; 56.0% destes eram MRSA).

Tabela 2 - Características dos doentes infectados na admissão na UCI

Foco de Infecção	Local de aquisição			Mortalidade Hospitalar	Estratificação da sepsis			Microbiologia Positiva	Antibioterapia adequada
	Comunidade	ACS	Hospital		Sepsis	Sepsis grave	Choque Séptico		
<b>Total</b>	<b>898 (54.9%)</b>	<b>228 (13.9%)</b>	<b>511 (31.2%)</b>	<b>38.2%</b>	<b>312 (19.0%)</b>	<b>478 (29.1%)</b>	<b>850 (51.8%)</b>	<b>48.3%</b>	<b>74.4%</b>
Pneumonia (N=745)	59.7%	12.4%	28.0%	39.9%	21.1%	34.0%	45.0%	39.7%	75.5%
Traqueobronquite (N=102)	67.6%	14.7%	17.6%	24.5%	51.0%	30.4%	18.6%	44.1%	79.1%
Intra-Abdominal (N=436)	44.0%	12.0%	44.0%	39.4%	11.5%	22.9%	65.6%	47.9%	67.0%
Endovascular (N=101)	29.7%	30.7%	39.6%	49.5%	6.9%	26.7%	66.3%	77.2%	74.0%
Pele e tecidos moles (N=93)	59.1%	16.1%	24.7%	43.0%	19.4%	28.0%	52.7%	60.2%	74.1%
Urológica (N=92)	57.6%	19.6%	22.8%	26.1%	9.8%	18.5%	71.7%	70.7%	89.8%
Neurológica (N=43)	81.4%	7.0%	11.6%	16.3%	32.6%	39.5%	27.9%	53.5%	89.5%
Outra (N=28)	75.0%	7.1%	17.9%	39.3%	17.9%	25.0%	57.1%	42.9%	92.3%

ACS – Associada a cuidados de saúde

Os microrganismos intrinsecamente resistentes foram mais prevalentes nas infeções adquiridas no hospital, destacando-se a *Pseudomonas aeruginosa*, isolada em 31.3% das infeções hospitalares, 26.2% das infeções associadas a cuidados de saúde e em 9.2% dos doentes com infeção adquirida na comunidade mas sem fatores de risco para resistência.

De todos os doentes com microbiologia positiva, 74.4% receberam antibioterapia inicial adequada, e este factor associou-se a menor mortalidade.

#### **4. Mortalidade e fatores de risco**

Neste estudo a mortalidade hospitalar dos doentes infetados foi elevada, de 38.2%, ainda mais alta nos doentes admitidos em choque séptico, 48.8%. À semelhança de outros estudos, a mortalidade aumentou com a idade (OR por ano de vida 1.03)<sup>12,13</sup>, com as comorbilidades (em particular insuficiência cardíaca, doença neurológica e imunossupressão), com a dependência física prévia e com o número de órgãos em falência na admissão<sup>14</sup>.

Inversamente, a mortalidade dos doentes sépticos agudos admitidos na enfermaria, habitualmente sem falências orgânicas, é habitualmente baixa, inferior a 5%<sup>15,16</sup>. No entanto, neste estudo, a mortalidade hospitalar dos 488 doentes que foram primariamente admitidos na enfermaria e requereram posteriormente transferência para UCI, foi similar à dos doentes (com maior gravidade clínica na admissão) que foram diretamente admitidos na UCI (35.9% vs. 35.1%, p=0.78). A identificação mais precoce do doente agudo, grave e seu encaminhamento para UCI poderá trazer benefícios clínicos<sup>4</sup>.

Outras variáveis de processo de tratamento que neste estudo estiveram associadas ao aumento da mortalidade foram a inadequação da terapêutica antibiótica inicial (OR 2.3) e a aquisição duma segunda infeção durante o internamento na UCI (OR 2.2), à semelhança do que fora previamente descrito<sup>17</sup>. Também estas são áreas potencialmente susceptíveis de melhoria.

Neste estudo destacou-se a elevada prevalência de comorbilidades na população estudada (74.3%). Estas influenciam a decisão médica de suspender ou de não introduzir medidas terapêuticas ativas<sup>18</sup>, o que pode ser, só por si, um factor de

prognóstico (*self fulfilling prophecy*)<sup>19</sup>. De facto, nesta população já previamente menos saudável, a infeção é de forma frequente, o evento terminal sobreposto a uma série de outras doenças não infecciosas (degenerativas, inflamatórias, neoplásicas). Muitos destes doentes morrem com a infeção e não da infeção, embora essa distinção não seja, na maioria das vezes, fácil. Nas palavras de Sir William Osler “*It is much more important to know what sort of a patient has a disease than what sort of a disease a patient has*” e, referindo-se à pneumonia “*so fatal is it, that to die of pneumonia in this country is said to be the natural end of elderly people*”<sup>20</sup>.

A repetida exposição destes doentes a antibióticos facilita o desenvolvimento de resistências bacterianas, o que pode ter impacto ecológico significativo, como se discutirá no capítulo 8.

A mortalidade dos doentes infetados ocorrida já após a transferência da UCI, na enfermaria, também foi estatisticamente superior à dos doentes sem infeção (14.2% vs. 9.0%,  $p < 0.01$ ). Tem sido sugerido que a melhor estabilização clínica e analítica prévia à transferência da UCI pode contribuir para a diminuição da mortalidade hospitalar<sup>21</sup>. A proteína C-reativa (PCR), marcador da resposta de fase aguda, quer o seu valor absoluto<sup>22</sup> quer a sua variação relativa antes da transferência<sup>23</sup>, parece poder ser útil para identificar os doentes com maior risco de mortalidade, ajudar a escolher a altura de transferência e o local de destino.

Em conclusão, a infeção grave em Portugal é prevalente e constitui um problema importante de saúde pública, o qual poderá estar a acentuar-se em resultado do aumento das resistências aos antimicrobianos. Algumas estratégias relativamente simples, focadas no diagnóstico, estratificação de risco e alocação de recursos, bem como uma utilização mais cautelosa e racional dos antibióticos, podem ajudar a melhorar o prognóstico destes doentes e a preservar o valor destes fármacos.

## Bibliografia

1. DGS. Prevalência De Infeção Adquirida No Hospital E Do Hospitais Portugueses Inquérito 2012; Available from: <http://www.dgs.pt/documentos-e-publicacoes/inquerito-de-prevalencia-de-infecao-adquirida-no-hospital-e-uso-de-antimicrobianos-nos-hospitais-portugueses-inquerito-2012-jpg.aspx>

2. Cardoso T, Carneiro AH, Ribeiro O, Teixeira-Pinto A, Costa-Pereira A. Reducing mortality in severe sepsis with the implementation of a core 6-hour bundle: results from the Portuguese community-acquired sepsis study (SACiUCI study). *Crit Care* 2010;14:R83.
3. Niederman MS. Hospital-acquired pneumonia, health care-associated pneumonia, ventilator-associated pneumonia, and ventilator-associated tracheobronchitis: definitions and challenges in trial design. *Clin Infect Dis* 2010;51(Suppl 1):S12–7.
4. Póvoa PR, Carneiro AH, Ribeiro OS, Pereira AC. Influence of vasopressor agent in septic shock mortality. Results from the Portuguese Community-Acquired Sepsis Study (SACiUCI study). *Crit Care Med* 2009;37:410–6.
5. Vincent J-L, Sakr Y, Sprung CL, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006;34:344–53.
6. Burchardi H, Schneider H. Economic aspects of severe sepsis: A review of intensive care unit costs, cost of illness and cost effectiveness of therapy. *Pharmacoeconomics*. 2004;22:793–813.
7. Pearse RM, Moreno RP, Bauer P, et al. Mortality after surgery in Europe: a 7 day cohort study. *Lancet* 2012;380:1059–65.
8. Rhodes A, Ferdinande P, Flaatten H, Guidet B, Metnitz PG, Moreno RP. The variability of critical care bed numbers in Europe. *Intensive Care Med*. 2012; 38:1647-53
9. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007;44(Suppl 2):S27–72.
10. Levy MM, Artigas A, Phillips GS, et al. Outcomes of the Surviving Sepsis Campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2012;12:919–24.
11. Moreno R, Vincent JL, Matos R, et al. The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. Working Group on Sepsis related Problems of the ESICM. *Intensive Care Med* 1999;25:686–96.
12. Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Crit Care Med* 2006;34:15–21.

13. Karlsson S, Varpula M, Ruokonen E, et al. Incidence, treatment, and outcome of severe sepsis in ICU-treated adults in Finland: The Finnsepsis study. *Intensive Care Med* 2007;33:435–43.
14. Vincent J-L, Mendonca A de, Cantraine F, et al. Use of the Sofa Score to Assess the Incidence of Organ Dysfunction/Failure in Intensive Care Units: Results of a Multicenter, Prospective Study. Working Group On "Sepsis-Related Problems" Of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med* 1998;26: 1793-1800.
15. Flaatten H. Epidemiology of sepsis in Norway in 1999. *Crit Care* 2004;8:R180–4.
16. Gille-Johnson P, Hansson KE, Gårdlund B. Clinical and laboratory variables identifying bacterial infection and bacteraemia in the emergency department. *Scand. J. Infect. Dis.* 2012;44:745–52.
17. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med* 2002;28:108–21.
18. O'Brien JM, Aberegg SK, Ali NA, Diette GB, Lemeshow S. Results from the national sepsis practice survey: predictions about mortality and morbidity and recommendations for limitation of care orders. *Crit Care* 2009;13:R96.
19. Azoulay É, Pochard F, Garrouste-Orgeas M, et al. Decisions to forgo life-sustaining therapy in ICU patients independently predict hospital death. *Intensive Care Med* 2003;29:1895–901.
20. Cushing H. Biography of Sir William Osler. *Can Med Assoc J* 1920;10(Spec Issue):123.1
21. Daly K, Beale R, Chang RW. Reduction in mortality after inappropriate early discharge from intensive care unit: logistic regression triage model. *BMJ* 2001;322:1274–6.
22. Araújo I, Gonçalves-Pereira J, Teixeira S, et al. Assessment of risk factors for in-hospital mortality after intensive care unit discharge. *Biomarkers* 2012;17:180–5.
23. Ranzani OT, Prada LF, Zampieri FG, et al. Failure to reduce C-reactive protein levels more than 25% in the last 24 hours before intensive care unit discharge predicts higher in-hospital mortality: A cohort study. *J Crit Care* 2012;27:525.e9-15.

## Artigo 1

ORIGINAL ARTICLE

10.1111/1469-0691.12738

# Impact of infection on admission and of the process of care on mortality of patients admitted to the Intensive Care Unit: the INFAUCI study

J. Gonçalves-Pereira<sup>1,2</sup>, J. M. Pereira<sup>3,4,5</sup>, O. Ribeiro<sup>6</sup>, J. P. Baptista<sup>7</sup>, F. Froes<sup>8</sup> and J.-A. Paiva<sup>3,4,5</sup>

1) Polyvalent Intensive Care Unit, Hospital São Francisco Xavier, Centro Hospitalar Lisboa Ocidental, 2) CEDOC, Faculty of Medical Sciences, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, 3) Emergency and Intensive Care Department, Centro Hospitalar São João, 4) Faculty of Medicine, Universidade do Porto, 5) Grupo de Infecção e Sepsis, 6) Department of Health Information and Decision Sciences, Center for Research in Health Technologies and Information Systems, CINTESIS, Faculty of Medicine, Universidade do Porto, Porto, 7) Intensive Care Service, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra and 8) Respiratory Intensive Care Unit, Hospital Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

## Abstract

A prospective, cohort, clinical, observational study was performed in 14 Intensive Care Units (ICUs) to evaluate the contemporary epidemiology, morbi-mortality and determinants of outcome of the population with an infection on admission. All 3766 patients admitted during a consecutive 12-month period were screened. Their median age was 63 [26–83], 61.1% were male and 69.8% had significant comorbidities. On admission to the ICU 1652 patients (43.9%) had an infection, which was community acquired in 68.2% (one-fifth with healthcare-associated criteria) and ward-acquired in the others. Roughly half presented to the ICU with septic shock. As much as 488 patients with community-acquired infections were deemed stable enough to be first admitted to the ward, but had similar mortality to unstable patients directly admitted to the ICU (35.9% vs. 35.1%,  $p$  0.78). Only 48.3% of this infected population had microbiological documentation and almost one-quarter received inappropriate initial antibiotic therapy. This, along with comorbidities, was a main determinant of mortality. Overall, infected patients on admission had higher mortality both in the ICU (28.0% vs. 19.9%,  $p$  <0.001) and in the hospital (38.2% vs. 27.5%,  $p$  <0.001) and even after being discharged to the ward (14.2% vs. 9.6%,  $p$  <0.001). Also, patients not infected on admission who acquired an infection in the ICU, had an increased risk of dying in the hospital (odds ratio 1.41 [1.12–1.83]). Consequently, infection, regardless of its place of acquisition, was associated with increased mortality. Improving the process of care, especially first-line antibiotic appropriateness, and preventing ICU-acquired infections, may lead to better outcomes.

**Keywords:** Antibiotics, epidemiology, infection, Intensive Care Unit, outcome, process of care

**Original Submission:** 21 March 2014; **Revised Submission:** 21 June 2014; **Accepted:** 22 June 2014

Editor: M. Paul

**Article published online:** 27 June 2014

*Clin Microbiol Infect*

**Correspondence author:** J. Gonçalves-Pereira, Unidade de Cuidados Intensivos, Hospital Vila Franca de Xira, Estrada Nacional N°1, Povos, 2600-009 Vila Franca de Xira, Portugal  
E-mail: joaogpster@gmail.com

## Introduction

Severe sepsis and septic shock are among the most common and challenging admission diagnoses in the Intensive Care Unit (ICU), being associated with high costs, and significant

morbidity and mortality [1]. Several international guidelines, including the updated Surviving Sepsis Campaign [2], reinforce the importance of the process of care in the prognosis of infected patients, especially early appropriate antibiotic therapy, adequate resuscitation and rapid admission to the ICU. These changes seem to have an impact on the outcome of severely septic patients and some studies have already shown improvement [3,4].

Consequently, an updated large study to unveil the present epidemiology of sepsis and infection on admission to the ICU, either community or hospital-acquired, is warranted.

We conducted a 1-year prospective, multicentre, observational study addressing the epidemiology and the main determinants of outcome of infection on admission to ICUs.

## Materials and Methods

### Study design

The Infection on Admission to the ICU (INFAUCI) study was a prospective, observational, cohort, multicentre study, conducted in 14 Portuguese ICUs. Data were collected over an entire 1-year consecutive period, between 1 May 2009 and 31 December 2010. Participation was by direct invitation with no financial reward.

The Hospital Research and Ethics Committee of Centro Hospitalar S. João approved the design of the study, which has therefore been performed in accordance with ethical standards laid down in the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments. Informed consent was waived due to the observational nature of the study.

All adult patients (age  $\geq 18$  years) consecutively admitted to one of the participating ICUs were enrolled and followed until death or hospital discharge. Patients were screened for infection and sepsis at ICU admission. Infected patients were segregated for further analysis. Only the first ICU admission during the study period was considered.

Differences between infected and non-infected populations were addressed along with the process of care and clinical and microbiological epidemiology of sepsis.

### Definitions

Infections and sepsis criteria were identified according to commonly used definitions [5]. Infection on admission was divided according to the place of acquisition, either the hospital or community. Those with community-acquired sepsis were scrutinized for the presence of healthcare-associated infection criteria [6] using a slightly modified definition (Supporting Information). A new ICU-acquired infection was defined as an infection that was not present at ICU admission.

Sepsis severity was classified according to the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference criteria [7]. Severe organ dysfunction or failure was defined as a Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score  $\geq 3$  for each evaluated organ [8]. In microbiologically documented infections, antibiotic therapy was considered appropriate if all isolated microorganisms had *in vitro* sensitivity to at least one of the prescribed antibiotics.

### Data collection and management

Data were prospectively collected at each participating centre using an especially created database. All data were delivered to the Department of Biostatistics and Medical Informatics at the University of Porto, where a dedicated database for the INFAUCI study was maintained. Patients were given a code number to secure their anonymity.

An intensive care specialist (JMP) carefully assessed all the data concerning inconsistencies, which were rechecked with each centre. Data were screened in detail for missing information and implausible and outlying values.

Demographic data, admission diagnoses, presence of comorbidities and clinical and laboratory data were collected on the day of ICU admission. The Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II [9] and SOFA score were computed. The days of ICU and hospital discharge were recorded as well as occurrence of a new infection in the ICU.

Additional microbiological and clinical data were collected for all patients who were infected on ICU admission, including antibiotic therapy.

### Statistical analysis

Continuous variables were expressed as median (percentile (P) 5 – P 95) or mean  $\pm$  standard deviation according to data distribution. Comparisons between groups were performed with the unpaired Student's *t*-test or Mann–Whitney *U*-test for continuous variables and Fisher's exact test and chi-square test for categorical variables, as appropriate.

Hospital mortality rate was calculated for the different sub-groups of infected patients. Multiple logistic regression analyses were fitted to assess the impact of infection and of clinically relevant variables on hospital mortality. Odds ratios (ORs) with 95% confidence interval (CI) were computed. The Hosmer and Lemeshow test was used to check goodness-of-fit.

Data were analysed using IBM SPSS Statistics v.19.0 (IBM, Somers, NY, USA). All statistics were two-tailed and the significance level was defined as  $p < 0.05$ .

## Results

### Impact of infection on outcomes

During the study period 3766 patients were admitted to the participating ICUs. Of those, 1652 (43.9%) were deemed to be infected on admission. Moreover, as many as 853 patients had an ICU-acquired infection ( $n = 379$ , 22.9% with and  $n = 474$ , 22.4% without infection on admission to the ICU). Patients' characteristics are presented in Table 1. Infected patients were slightly older, had higher SAPS II and SOFA scores and longer ICU and hospital length of stay (LOS).



**TABLE 1.** Demographic characteristics of the INFAUCI population

Infection	Total (n = 3757)	None (n = 1631; 43%)	ICU-acquired (n = 474; 13%)	On admission (n = 1652; 44%)	p
Male gender (%)	61	58	69	62	<0.001*
Age (years), median (P05-P95)	63 (29–84)	63 (27–83)	61 (25–83)	64 (31–84)	0.002 <sup>‡</sup>
SAPS II, mean (dp)	45 ± 18	41 ± 19	47 ± 15	49 ± 18	<0.001 <sup>#</sup>
SOFA, median	7 (1–15)	5 (1–13)	8 (3–14)	8 (3–17)	<0.001 <sup>§</sup>
ICU length of stay	6 (2–34)	3 (1–13)	18 (6–54)	8 (2–38)	<0.001 <sup>§</sup>
Hospital length of stay	19 (3–87)	13 (2–84)	35 (8–106)	22 (3–89)	<0.001 <sup>§</sup>
Charlson score	4 (0–15)	4 (0–15)	3 (0–13)	5 (0–15)	<0.001 <sup>§</sup>
Functional status (%)					
Bedridden	2	1	1	2	<0.001*
Independent	89	91	93	86	
Limited activity	9	8	5	12	
Origin (%)					
Surgical ward	33	47	22	24	<0.001*
Medical ward	18	10	9	28	
ICU	6	4	9	7	
Emergency room	43	39	60	41	
ICU mortality	23	19	22	28	<0.001*
Hospital mortality	32	26	33	38	<0.001*
Diagnosis on admission (%)					
Postoperative elective	18	35	12	3	<0.001*
Postoperative emergent	18	11	10	27	
Heart disease	2	3	3	1	
Other medical condition	51	38	38	67	
Trauma	11	13	37	3	

ICU, Intensive Care Unit.  
Patients presented in the ICU-acquired column were not infected on admission.  
Significant p values are reported in italic.  
\*Chi-square test.  
#One-way ANOVA.  
§Mann-Whitney test.

The presence of infection, either on admission or ICU-acquired, was associated with increased hospital mortality (38.2% and 33.1% vs. 26.1%, respectively,  $p < 0.001$ ; Table 2).

Mortality also increased with disease severity, assessed in this study by both SAPS II and SOFA scores and by sepsis severity, but was lower than predicted by the SAPS II score, both in infected and non-infected groups (absolute difference of  $-5.6\%$ ,  $p 0.04$  and  $-1.1\%$ ,  $p 0.57$ , respectively). The group of infected patients had longer ICU LOS, (8 [2–38] vs. 4 [2–31],  $p < 0.001$ ).

#### Infection on admission to the ICU

The population infected on admission to the ICU had higher mortality, both in the ICU (28% vs. 19.9%,  $p < 0.001$ ) and in the

hospital (38.2% vs. 27.5%,  $p < 0.001$ ), as well as after ICU discharge (14.2% vs. 9.6%,  $p < 0.001$ ).

Community-acquired infections were identified in 1126 patients, including 20.2% with at least one of the health-care-associated criteria (Table 3). As many as 488 of them were deemed stable enough to be first admitted to the ward, and stayed there for 2 [1–10] days before ICU admission. Their mortality rate was similar to those with more severe community-acquired infections who were directly admitted to the ICU (hospital mortality 35.9% vs. 35.1%,  $p 0.78$ ).

The main sources of infection are presented in Table 3. The lung (either pneumonia or tracheobronchitis) was the primary focus of infection in roughly half of the patients, especially in

**TABLE 2.** Impact of infection on hospital mortality: multivariate analysis

	Total (n = 3765)	Survivors (n = 2552)	Non-survivors (n = 1213)		OR	95% CI
Age (years), median (P05-P95)	63 (29–84)	61 (27–82)	69 (35–86)	<0.01 <sup>‡</sup>	<b>1.03</b>	1.02–1.03
Sex (male)	61%	61%	62%	<0.4*	<b>1.06</b>	0.92–1.22
Functional status				<0.01*		
Independent	89%	92%	84%		<b>0.39</b>	0.24–0.63
Dependent	9%	7%	13%		<b>0.78</b>	0.46–1.32
Bedridden	2%	1%	3%		1.0	–
SOFA Day 1	7 [1–15]	6 (1–13)	10 (4–17)	<0.01 <sup>‡</sup>	<b>1.27</b>	1.24–1.30
Immunosuppression	8%	7%	10%	<0.01*	<b>1.43</b>	1.12–1.83
Charlson score	4 (0–15)	4 (0–14)	5 (0–16)	<0.01 <sup>‡</sup>	<b>1.05</b>	1.04–1.07
Infection				<0.01*		
None (n = 1631)	43%	47%	35%		1.00	–
On admission (n = 1651)	44%	40%	52%		<b>1.76</b>	1.51–2.04
ICU-acquired only (n = 474)	13%	12%	13%		<b>1.41</b>	1.13–1.75

OR, odds ratio; 95% CI, confidence interval of 95%; P, percentile; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment; ICU, Intensive care unit.  
Statistically significant odds ratios are displayed in bold.  
Significant p values are reported in italic.  
\*Chi-square test.  
<sup>‡</sup>Student's t-test.

**TABLE 3.** Risk factors on admission to the intensive care unit for hospital mortality of infected patients: multivariate analysis

	Total (n = 1651)	Survivors (n = 1020; 62%)	Non-survivors (n = 631; 38%)		AOR	95% CI
Age (years), median (P05 P95)	64 (31–84)	61 (29–82)	70 (36–86)	<0.01 <sup>a</sup>	<b>1.03</b>	1.02–1.04
SAPS II mean ± SD	49 ± 18	43 ± 15	58 ± 17	<0.01 <sup>b</sup>	<b>1.04</b>	1.03–1.05
Functional status				<0.01*		
Independent	86%	90%	79%		1.00	–
Dependent	12%	9%	17%		<b>1.73</b>	1.16–2.56
Bedridden	2%	1%	4%		<b>3.34</b>	1.11–10.04
SOFA Day 1	8 (3–17)	7 (2–14)	10 (4–18)	<0.01 <sup>a</sup>	<b>1.07</b>	1.01–1.12
CHF	6%	4%	10%	<0.01*	<b>3.469</b>	1.97–6.11
Neurological disease	12%	9%	15%	<0.01*	<b>1.66</b>	1.07–2.58
Immunosuppression	11%	8%	14%	<0.01*	<b>1.80</b>	1.13–2.87
CRF	10%	7%	14%	<0.01*	<b>2.43</b>	1.53–3.86
Sepsis				<0.01*		
No sepsis/sepsis	19%	24%	10%		1.00	–
Severe sepsis	29%	33%	23%		1.38	0.88–2.15
Septic shock	52%	43%	66%		<b>1.79</b>	1.14–2.81
Nosocomial infection	23%	19%	29%	<0.01*	<b>1.81</b>	1.33–2.47
Infection source				<0.01*		
Pneumonia	45%	44%	47%		1.00	–
Intra-abdominal	27%	26%	27%		<b>0.62</b>	0.44–0.86
Primary bacteraemia	6%	5%	8%		0.73	0.40–1.31
Tracheobronchitis	8%	8%	4%		0.58	0.31–1.09
Skin and soft tissue	5%	5%	6%		1.38	0.75–2.52
Urological	7%	7%	4%		<b>0.20</b>	0.10–0.40
Neurological	4%	4%	1%		<b>0.28</b>	0.07–0.91
Other	2%	2%	2%		0.50	0.20–1.27
Initial antibiotics				<0.01*		
Appropriate	36%	37%	34%		1.00	–
Inappropriate	12%	9%	17%		<b>2.29</b>	1.49–3.51
Not evaluable	52%	54%	49%		1.20	0.87–1.67

AOR, adjusted odds ratio; 95% CI, confidence interval of 95%; SD, standard deviation; P, percentile; SAPS II, Simplified Acute Physiology Score; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment; CHF, chronic hepatic failure; CRF, chronic renal failure.

Statistically significant adjusted odds ratios are displayed in bold.

Significant p values are reported in italic.

\*Chi-square test.

<sup>a</sup>Student's t-test.

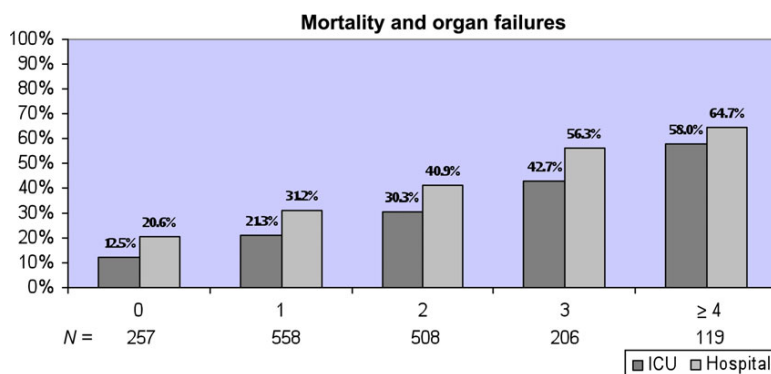
<sup>b</sup>Mann–Whitney test.

community-acquired sepsis (57.1%). Pneumonia was more common in autumn and winter (57.2% of all pneumonia episodes,  $p = 0.015$ ), whilst skin and soft tissue infections were significantly more common during spring and summer ( $p = 0.02$ ).

Septic shock was diagnosed on ICU admission in 51.8% of the infected patients, especially in those with endovascular (66.3%) or intra-abdominal infections (65.6%). Hospital mortality increased with sepsis severity, from 20.8% in patients with sepsis to 30.7% in severe sepsis and 48.8% in patients with septic shock ( $p < 0.01$ ).

The prevalence of acute organ failure on admission to the ICU is presented in Fig. 1. Overall, 84.4% of infected patients had at least one organ failure (median 2 [0–4]). The most common systems involved were the respiratory (61.3% of patients) and the cardiovascular (52.7%).

In the multivariate model assessing infected patients (Table 4), mortality was associated with acute disease severity itself and host non-modifiable characteristics (age, functional status and comorbidities). In addition, modifiable process of care factors also influenced hospital mortality, particularly inappro-



**FIG. 1.** Intensive care unit and hospital mortality according to the number of failing organs (defined as an organ Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score  $\geq 3$ ) on admission to intensive care.

**TABLE 4.** Risk factors on admission to the intensive care unit for hospital mortality of infected patients: multivariate analysis

	Total (n = 1651)	Survivors (n = 1020; 62%)	Non-survivors (n = 631; 38%)		AOR	95% CI
Age (years), median (P05 P95)	64 (31–84)	61 (29–82)	70 (36–86)	<0.01 <sup>a</sup>	<b>1.03</b>	1.02–1.04
SAPS II mean ± SD	49 ± 18	43 ± 15	58 ± 17	<0.01 <sup>b</sup>	<b>1.04</b>	1.03–1.05
Functional status				<0.01*		
Independent	86%	90%	79%		1.00	–
Dependent	12%	9%	17%		<b>1.73</b>	1.16–2.56
Bedridden	2%	1%	4%		<b>3.34</b>	1.11–10.04
SOFA Day 1	8 (3–17)	7 (2–14)	10 (4–18)	<0.01 <sup>a</sup>	<b>1.07</b>	1.01–1.12
CHF	6%	4%	10%	<0.01*	<b>3.469</b>	1.97–6.11
Neurological disease	12%	9%	15%	<0.01*	<b>1.66</b>	1.07–2.58
Immunosuppression	11%	8%	14%	<0.01*	<b>1.80</b>	1.13–2.87
CRF	10%	7%	14%	<0.01*	<b>2.43</b>	1.53–3.86
Sepsis				<0.01*		
No sepsis/sepsis	19%	24%	10%		1.00	–
Severe sepsis	29%	33%	23%		<b>1.38</b>	0.88–2.15
Septic shock	52%	43%	66%		<b>1.79</b>	1.14–2.81
ICU-acquired infection	23%	19%	29%	<0.01*	<b>1.81</b>	1.33–2.47
Infection source				<0.01*		
Pneumonia	45%	44%	47%		1.00	–
Intra-abdominal	27%	26%	27%		<b>0.62</b>	0.44–0.86
Primary bacteraemia	6%	5%	8%		0.73	0.40–1.31
Tracheobronchitis	8%	8%	4%		0.58	0.31–1.09
Skin and soft tissue	5%	5%	6%		1.38	0.75–2.52
Urological	7%	7%	4%		<b>0.20</b>	0.10–0.40
Neurological	4%	4%	1%		<b>0.28</b>	0.07–0.91
Other	2%	2%	2%		0.50	0.20–1.27
Initial antibiotics				<0.01*		
Appropriate	36%	37%	34%		1.00	–
Inappropriate	12%	9%	17%		<b>2.29</b>	1.49–3.51
Not evaluable	52%	54%	49%		1.20	0.87–1.67

AOR, adjusted odds ratio; 95% CI, confidence interval of 95%; SD, standard deviation; P, percentile; SAPS II, Simplified Acute Physiology Score; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment; CHF, chronic hepatic failure; CRF, chronic renal failure; ICU, Intensive Care Unit.

Statistically significant adjusted odds ratios are displayed in bold.

Significant p values are reported in italic.

\*Chi-square test.

<sup>a</sup>Student's t-test.

<sup>b</sup>Mann–Whitney test.

priate initial antibiotic therapy (OR 2.29) and acquisition of a new ICU-acquired infection (OR 1.81 for the whole population).

#### Microbiology and antibiotic data

Microbiological documentation was obtained in 48.3% of infections, including one-quarter with polymicrobial infections, mostly intra-abdominal. Patients admitted to the ICU with an infection that was already acquired in the ward also had a low rate of microbiological documentation, only 50.9%.

In the overall population, Gram-negative bacteria slightly predominated, constituting 52.3% of microbiological isolates (Supporting Information). As expected, non-fermentative Gram-negative bacilli were far more prevalent in patients with either healthcare-associated or hospital-acquired infections (almost 30% of Gram-negative bacilli in those settings), although these bacteria were also occasionally found in community-acquired infections. Gram-positive bacteria constituted 36.9% of the isolated pathogens, and fungi 4.0%, mostly *Candida albicans* recovered from intra-abdominal infections.

The most prevalent pathogens were *Escherichia coli* (187 patients) and *Staphylococcus aureus* (159 patients, 56% methicillin resistant). *Mycobacterium tuberculosis* was responsible for sepsis in 11 patients (10 with pneumonia and one with meningitis).

The initial empirical antibiotic therapy was appropriate in 74.4% of patients (80.4% with community-acquired, 83.8% with

healthcare-associated and 62.8% with hospital-acquired infections), though broad-spectrum antibiotics were commonly selected (carbapenems in 13.5%, piperacillin/tazobactam in 17% and an anti-MRSA antibiotic in 11.3%). Moreover, combination antibiotic therapy was used in 53% of patients. Time to the start of antibiotic therapy was only measured in patients with community-acquired infections, being 2 h 30 min [33 min – 13 h 37 min].

Antibiotic use in the previous 3 months before ICU admission was very common (41% of the 989 patients for whom this information was available).

#### Discussion

The INFAUCI study provides a contemporary analysis of the epidemiology and outcome of infection among patients admitted to the ICU. In this large prospective cohort study almost half of the patients admitted to one of the 14 participating ICUs were infected on the day of admission and half had septic shock. Also, more than one-fifth of both patients with and without infection on admission had an ICU-acquired infection.

This prevalence of infection on admission was much higher than usually reported in epidemiological studies [10,11] but

consistent with previous Portuguese data [12], probably reflecting the availability of ICU services [13], which remains relatively low in Portugal. Gram-negative bacteria slightly predominated, which is in accordance with what was previously found in Western Europe, although those studies reported much higher rates of microbiological documentation [14].

As expected, patients with septic shock had a high mortality rate, 48.8%, which was remarkably similar to a recent French epidemiological study (48.7%) [15]. Still, the hospital mortality of the whole population was lower than predicted by SAPS II score, and this difference was more evident in the infected population (absolute difference of 5.6%). Also patients with organ failure on admission (Fig. 1) had lower mortality than previously described [16]. This may be related to the introduction of new potentially effective therapeutic interventions for organ support [17] and to improvements in sepsis care due to organizational as well as educational efforts, namely a rapid response system for sepsis, largely implemented in Portugal [18].

Infection is associated with high treatment costs, mostly dependent on prolonged LOS [19]. In our study, ICU and hospital LOS increased in the infected population, independently of locality of acquisition (either community, ward or ICU), which is quite similar to other European studies [20].

Improvements in the process of care are associated with the decrease in mortality and costs [2]. Early and appropriate antibiotic therapy [21] and adequate fluid resuscitation [2] are well known strategies to improve the outcome. We unveiled other potential areas that may influence the outcome of severely infected patients, namely assuring timely ICU admission and appropriate initial antibiotic therapy, maximizing microbiological documentation, preventing new ICU-acquired infections and carefully selecting the discharge area for post-ICU care.

In our study only 56.7% of patients with community-acquired sepsis were directly admitted to the ICU. Commonly, septic patients treated in the ward have low mortality rates [22,23] whilst, in our cohort, patients who were deemed stable enough to be first admitted to the ward, but later deteriorated and needed ICU admission, had similar ICU and hospital mortality rates as the more severely septic population, directly admitted to the ICU. Timely admission of those patients to the ICU may help to preserve their organ functions and improve the outcomes.

In addition, in 20.2% of our population with a community-acquired infection, at least one of the healthcare-associated infection criteria was present. Although the prevalence of multiresistant bacteria in these infections is controversial [6,24], we found a higher prevalence of both *Pseudomonas*

*aeruginosa* and MRSA in this group of patients. This high prevalence of multiresistant microorganisms, along with the common findings of polymicrobial infections and previous use of antibiotic therapy, all impacted on the low rate of empirical antibiotic adequacy (only 74.4%), despite the common use of both broad-spectrum and combination antibiotic therapy. Although the relationship between inappropriate initial antibiotic therapy and mortality may not be so straightforward [25], we believe that prompt adequate antimicrobial treatment is a cornerstone of severe sepsis management [21,26]. Consequently, a reduction of the overuse of antibiotics and the promotion of microbiological surveillance studies are advisable.

Less than half of our infected population had microbiological documentation. Even in the 31.2% of patients who had already acquired their infection in the ward, a disappointingly low rate of microbiological identification, only 50.9%, was noted. A cooperative approach between the ICU, emergency room and ward physicians may improve the collection of microbiological samples before starting antibiotic therapy, critical for the use of an antibiotic stewardship programme.

Previous studies had documented an occult mortality in the ward, after ICU discharge, especially of the septic population [27], which was similar to our findings. The careful assessment of patients' risk at the time of ICU discharge and the promotion of adequate sequential hospital care, namely a more prolonged ICU stay or an intense surveillance in a high-dependency unit [28], may benefit these patients. A potential role for C-reactive protein in identifying this high-risk population has been proposed [29,30].

Finally, ICU-acquired infections were equally common both in patients with and without infection on admission and this had an impact on mortality and LOS. An effective prevention strategy to minimize healthcare-associated infections may improve patients' outcomes.

All these five different process of care areas are potentially modifiable risk factors for mortality and should be properly addressed in future studies.

Our study has some limitations. We only included ICUs from Portugal and therefore selection bias may have occurred. However, we think that the contributing multipurpose ICUs are fairly representative of European ICUs. We also recognize that the limited number of ICU beds in Portugal may have led to a selection of the population with the highest severity and, consequently, some critically ill patients may have been treated in high-dependency units or even in the ward. Furthermore, as this was an observational study, we did not validate the local criteria used for infection diagnosis and both over- and under-diagnosis, as well as inconsistencies, may have occurred. We attempted to minimize errors by using standardized

definitions and reviewing all data to check for inconsistencies, missing information and implausible and outlying values, which were sent back to each centre for confirmation.

We think that our pragmatic approach, selecting patients according to the diagnostic evaluation made by the local physician in charge, including infections of both community and hospital origin during one whole year, and the fact that we were able to constitute a large cohort of infected patients, strengthen the external validity of our results.

## Conclusion

In the INFAUCI study, patients admitted to the ICU had a very high rate of infection and septic shock. Mortality was associated with acute disease, host characteristics and the presence of infection, either existent on admission or acquired in the ICU.

## Authors Contributions

JG-P, JMP, JPB, FF and J-AP conceived the study, participated in its design and coordination and served as the steering committee. J-AP acted as chair of the steering committee. JMP reviewed the database, and checked for implausible values and inconsistencies in the data. OR supervised data analysis, drafted the manuscript and takes responsibility for archiving the data. All authors read and approved the final manuscript.

## Acknowledgements

Members of the INFAUCI study group: Conceição Sousa Dias, José Manuel Pereira, José-Artur Paiva, Serviço Medicina Intensiva, Centro Hospitalar S. João (Porto); Lurdes Santos, Alcina Ferreira, UCI - Doenças Infecciosas, Centro Hospitalar S. João (Porto); Richard Maul, Serviço de Medicina Intensiva, Centro Hospitalar Funchal (Funchal); Vasco Tavares, Ana Josefina Mendes, Serviço de Cuidados Intensivos, Centro Hospitalar Vila Nova Gaia/Espinho (Gaia); Paulo Marçal, Piedade Amaro, Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente, Centro Hospitalar Entre Douro e Vouga (Vila da Feira); Anabela Bártolo, Ruth Milheiro, Serviço de Cuidados Intensivos, Centro Hospitalar Alto Ave (Guimarães); Filomena Faria, Serviço de Cuidados Intensivos, Instituto Português de Oncologia-Norte (Porto); João Pedro Baptista, Eduardo Sousa, Serviço de Medicina Intensiva, Hospitais Universidade de Coimbra (Coimbra); Sofia Beirão, Ana Marques, Serviço de Medicina Intensiva, Centro Hospitalar Covões (Coimbra); Eduardo Melo, Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente,

Hospital São Teotónio (Viseu); João Gonçalves-Pereira, Joana Silvestre, Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente, Hospital S. Francisco Xavier (Lisboa); Filipe Froes, Unidade de Cuidados Intensivos Respiratórios, Centro Hospitalar Lisboa Norte (Lisboa); Maria João Vilas, Unidade de Cuidados Intensivos, Hospital do Litoral Alentejano (Santiago do Cacém); José Vaz, Unidade de Cuidados Intensivos, Hospital José Joaquim Fernandes (Beja); Luís Bento, Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente 2, Centro Hospitalar de Lisboa Central (Lisboa); Orquídea Ribeiro, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto (Porto).

Financial support: this work was supported by an unrestricted grant from GIS (Grupo de Infecção e Sepsis, Hospital de São João, Porto, Portugal).

## Transparency Declaration

JG-P has received honoraria from and served as advisor for Astra-Zeneca, Merck Sharp & Dohme; JMP has received honoraria from Pfizer, Astra-Zeneca, Novartis and Merck Sharp & Dohme; JPB has received honoraria from Astra-Zeneca; FF has received honoraria from and served as advisor for Pfizer, Astra-Zeneca, Novartis, Merck Sharp & Dohme and Sanofi Pasteur MSD, and received an unrestricted research grant from Pfizer; J-AP has either received investigational grants from or served as advisor for Astellas, Astra-Zeneca, Gilead, Lilly, Merck Sharp & Dohme and Pfizer; OR has no conflicts of interest to declare.

## Supporting Information

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article:

**Data S1.** Definitions used in the Infection on Admission to the ICU (INFAUCI) study, including comorbidities, health-care-associated infection criteria, stratification of severity of sepsis, locality of acquisition, source of infection and appropriateness of antibiotic therapy.

**Table S1.** Microbiological isolates according to the place of infection acquisition.

## References

1. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29: 1303–1310.

2. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A *et al.* Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013; 41: 580–637.
3. Harrison DA, Welch CA, Eddleston JM. The epidemiology of severe sepsis in England, Wales and Northern Ireland, 1996 to 2004: secondary analysis of a high quality clinical database, the ICNARC Case Mix Programme Database. *Crit Care* 2006; 10: R42.
4. Stevenson EK, Rubenstein AR, Radin GT, Wiener RS, Walkey AJ. Two decades of mortality trends among patients with severe sepsis: a comparative meta-analysis. *Crit Care Med* 2013; 42: 625–631.
5. Levy MM, Fink MP, Marshall JC *et al.* 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31: 1250–1256.
6. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A *et al.* Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007; 44(suppl 2): S27–S72.
7. Bone RC, Balk RA, Cerra FB *et al.* Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; 101: 1644–1655.
8. Vincent JL, Moreno R, Takala J *et al.* The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996; 22: 707–710.
9. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993; 270: 2957–2963.
10. Karlsson S, Varpula M, Ruokonen E *et al.* Incidence, treatment, and outcome of severe sepsis in ICU-treated adults in Finland: the Finnsepsis study. *Intensive Care Med* 2007; 33: 435–443.
11. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H *et al.* Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med* 2002; 28: 108–121.
12. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL *et al.* Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006; 34: 344–353.
13. Rhodes A, Ferdinande P, Flaatten H, Guidet B, Metnitz PG, Moreno RP. The variability of critical care bed numbers in Europe. *Intensive Care Med* 2012; 38: 1647–1653.
14. Vincent JL, Rello J, Marshall J *et al.* International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009; 302: 2323–2329.
15. Quenot JP, Binquet C, Kara F *et al.* The epidemiology of septic shock in French intensive care units: the prospective multicenter cohort EPISS study. *Crit Care* 2013; 17: R65.
16. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F *et al.* Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on “sepsis-related problems” of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med* 1998; 26: 1793–1800.
17. Singh S, Evans TW. Organ dysfunction during sepsis. *Intensive Care Med* 2006; 32: 349–360.
18. Direção Geral de Saúde. Criação e Implementação da Via Verde de Sepsis (VVS). Circular Normativa [serial on the Internet]. 2010. Available at <http://www.min-saude.pt/NR/rdonlyres/051D4394-95FA-419F-98DB-7AEED26D1E3E/0/i012305.pdf>. Assessed on 1-04-2013
19. Burchardi H, Schneider H. Economic aspects of severe sepsis: a review of intensive care unit costs, cost of illness and cost effectiveness of therapy. *Pharmacoeconomics* 2004; 22: 793–813.
20. Levy MM, Artigas A, Phillips GS *et al.* Outcomes of the Surviving Sepsis Campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2012; 12: 919–924.
21. Kumar A, Roberts D, Wood KE *et al.* Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34: 1589–1596.
22. Flaatten H. Epidemiology of sepsis in Norway in 1999. *Crit Care* 2004; 8: R180–R184.
23. Gille-Johnson P, Hansson KE, Gardlund B. Severe sepsis and systemic inflammatory response syndrome in emergency department patients with suspected severe infection. *Scand J Infect Dis* 2012; 45: 186–193.
24. Shorr AF, Zilberberg MD, Micek ST, Kollef MH. Prediction of infection due to antibiotic-resistant bacteria by select risk factors for health care-associated pneumonia. *Arch Intern Med* 2008; 168: 2205–2210.
25. Tabah A, Koulenti D, Laupland K *et al.* Characteristics and determinants of outcome of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care units: the EURO-BACT International Cohort Study. *Intensive Care Med* 2012; 38: 1930–1945.
26. Paul M, Shani V, Muchtar E, Kariv G, Robenshtok E, Leibovici L. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 4851–4863.
27. Sakr Y, Vincent JL, Ruokonen E *et al.* Sepsis and organ system failure are major determinants of post-intensive care unit mortality. *J Crit Care* 2008; 23: 475–483.
28. Daly K, Beale R, Chang RW. Reduction in mortality after inappropriate early discharge from intensive care unit: logistic regression triage model. *BMJ* 2001; 322: 1274–1276.
29. Araujo I, Gonçalves-Pereira J, Teixeira S *et al.* Assessment of risk factors for in-hospital mortality after intensive care unit discharge. *Biomarkers* 2012; 17: 180–185.
30. Ranzani OT, Prada LF, Zampieri FG *et al.* Failure to reduce C-reactive protein levels more than 25% in the last 24 hours before intensive care unit discharge predicts higher in-hospital mortality: a cohort study. *J Crit Care* 2012; 27: 525 e9–525 e15.



## Capítulo 2 - Farmacocinética

### Resumo

*A administração da terapêutica médica baseia-se num conjunto de propriedades que permitem a cada fármaco atingir concentrações ativas nos diferentes tecidos, em particular as suas absorção, distribuição, metabolismo e excreção. Em função destas é possível calcular a biodisponibilidade, o Volume de Distribuição, a semi-vida, a Clearance, propriedades que influenciam a ação farmacológica e a toxicidade. Nos doentes críticos estas propriedades podem estar alteradas quer pela doença quer pelas intervenções terapêuticas. Neste capítulo são descritas as propriedades farmacocinéticas e a sua aplicação ao tratamento do doente crítico. É incluído um artigo de revisão que escrevi para o ICU Management a convite do editor, Prof. J. L. Vincent.*

### 1. Introdução

A PK é a ciência que estuda a variação da concentração dos fármacos administrados ao longo do tempo nos diferentes seres vivos, nomeadamente a sua absorção, distribuição e eliminação pelos órgãos e tecidos do organismo<sup>1</sup>. Através desta é possível individualizar a dose, vias e intervalo de administração, de forma a promover as concentrações ideais ao longo do tempo, obter o efeito terapêutico pretendido e minimizar os efeitos adversos. Tal aumenta a confiança do prescriptor e a segurança do doente.

### 2. Parâmetros farmacocinéticos

A absorção é o processo pelo qual um fármaco entra no organismo através das barreiras fisiológicas do indivíduo. Define-se biodisponibilidade como a proporção do fármaco que atinge a circulação sistémica após a sua administração. A mesma engloba toda a quantidade de fármaco que atinge a circulação, embora tal possa ocorrer ao longo dum intervalo de tempo mais ou menos prolongado.

A distribuição é o processo de saída das moléculas dos fármacos do sistema vascular para os diferentes compartimentos, nomeadamente os tecidos e órgãos. A sua transformação química é designada por metabolismo. A excreção é a sua eliminação irreversível do organismo<sup>2</sup> (figura 2).

As características demográficas do hospedeiro, tais como a idade, o peso, a altura, a percentagem de massa adiposa, influenciam a PK<sup>3-5</sup>. A esta variabilidade individual associam-se as alterações condicionadas pela presença de comorbilidades, em particular patologia aguda e crónica renal ou hepática.

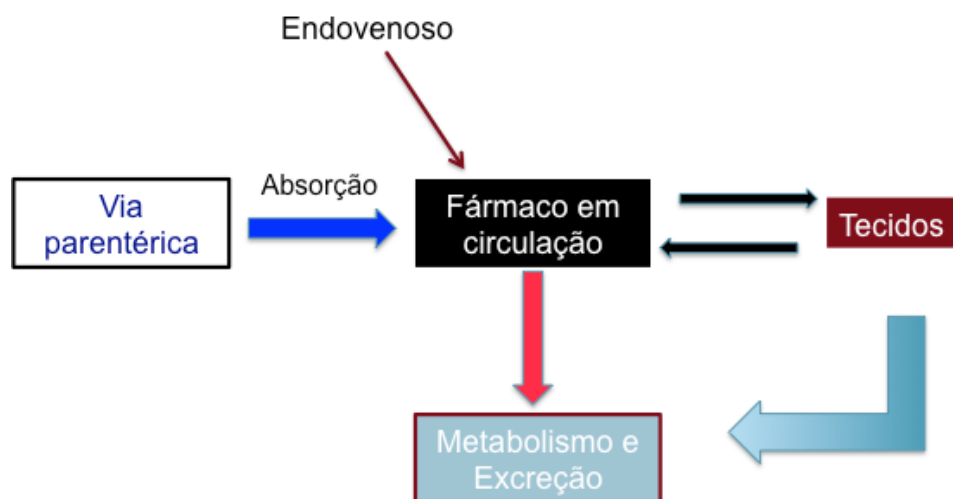


Figura 2 – Resumo das principais características farmacocinéticas

A posologia ideal é também condicionada pela variabilidade inter-individual, resultante das características genéticas individuais, traduzida nos polimorfismos dos sistemas enzimáticos de metabolização e excreção. No doente agudo esta variabilidade é ainda mais extrema, porque estão alterados o débito cardíaco, a taxa de filtração glomerular e a atividade enzimática de metabolização e excreção. Estas diferenças são não só inter-individuais mas mesmo intra-individuais, relacionadas com os processos fisiopatológicos da doença aguda, da sua terapêutica e do processo de convalescença. No seu conjunto esta variabilidade da PK<sup>6</sup> é observável na curva concentração – tempo, diferente para cada indivíduo e variando ao longo do tempo, o que pode ter implicações na eficácia *in vivo* de cada fármaco.

## 2.1 Absorção

A quantidade de fármaco que entra no organismo depende da sua absorção. Quando a sua administração é extravascular, a absorção é feita através das barreiras



fisiológicas que se interpõe até à circulação sistémica. A absorção é representada pela curva concentração-tempo (figura 3).

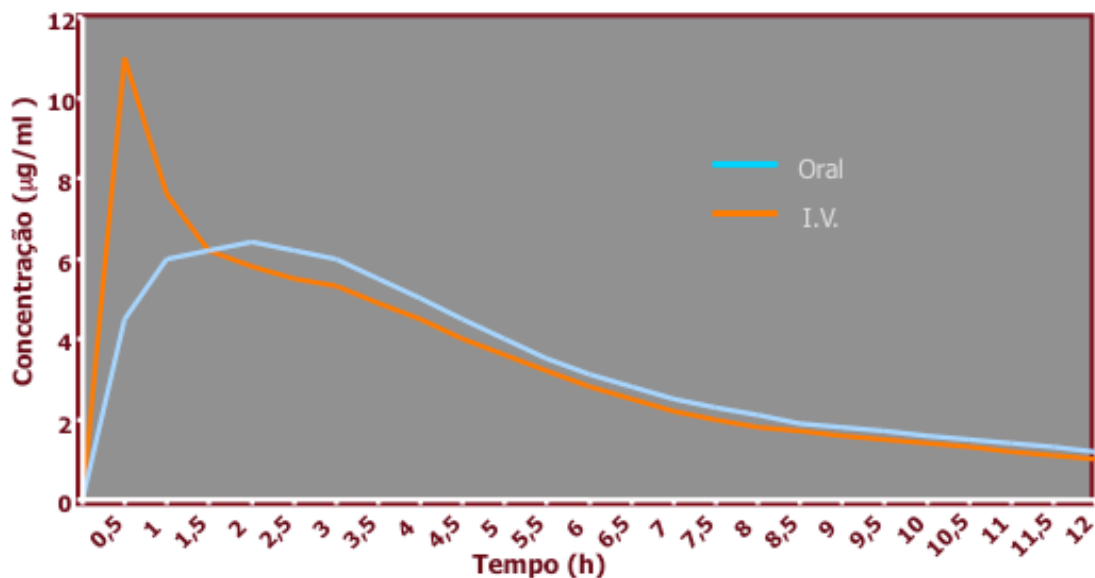


Figura 3 – Fármaco com elevada biodisponibilidade oral. Apesar de haver um atraso no pico de concentração quando a administração é feita por via oral, a área debaixo da curva concentração-tempo (AUC) é superior a 90% da AUC da administração IV

No doente crítico diversos fenómenos contribuem para alterar a absorção e a biodisponibilidade. A mucosa digestiva apresenta-se frequentemente edemaciada, congestionada e ela própria disfuncionante, com hipomobilidade e consequente distensão, bem como com alterações na concentração enzimática ou nas proteínas transportadoras do epitélio intestinal. A doença sistémica associa-se igualmente a vasoconstrição esplâncnica, o que mais diminui a biodisponibilidade dos fármacos administrados por via entérica.

A administração de comprimidos (triturados) por sonda naso ou oro-gástrica, muitas vezes misturada com a alimentação entérica, pode reduzir a biodisponibilidade dos fármacos ao alterar as suas características físicas e químicas, além de poder causar obstrução mecânica da própria sonda. Quando se pretende utilizar a via entérica, devem ser seleccionadas formulações em suspensão, preferencialmente administradas durante períodos de pausa alimentar<sup>7</sup>. São exemplos de fármacos que não devem ser administrados por sonda os “enteric coated”, com proteção superficial que os protege da decomposição com a acidez gástrica ou que permite a sua libertação lenta

(omeprazole, levodopa/carbidopa, indometacina)<sup>8</sup>, os medicamentos não trituráveis (clonidina, digoxina) ou os que são inativados pela alimentação (ciprofloxacina, haloperidol).

Também o efeito de primeira passagem, a metabolização e eliminação hepática de fármacos absorvidos no sistema porta a partir da via entérica, antes da sua entrada na circulação sistémica, pode estar alterada pela doença crítica. Estas alterações dos sistemas enzimáticos podem provocar o aumento da concentração de fármacos que deixam de ser metabolizados e eliminados, mas também diminuir a concentração ativa daqueles que são administrados como pró-droga.

O tempo de absorção de cada fármaco, quando administrado por via extravascular, varia com a sua afinidade pelos tecidos, com a existência de proteínas transportadoras e com a perfusão do órgão por onde se processa a absorção. Na doença grave, a vasoconstrição e hipoperfusão dos músculos, da pele e do tubo digestivo reduz a absorção a cada um desses níveis, tornando-a lenta, errática e muitas vezes incompleta<sup>1</sup>.

Em contrapartida a administração intravascular tem biodisponibilidade virtualmente de 100%, pelo que a mesma deve ser a preferida na doença crítica, particularmente quando é necessário assegurar início rápido do efeito farmacológico. Assim, a terapêutica antibiótica das infeções graves deve ser inicialmente administrada por via endovenosa, pois o tempo até ao início desta terapêutica influencia a mortalidade<sup>9</sup>.

Alguns fármacos, como sejam as fluoroquinolonas, o fluconazol, a doxiciclina, o paracetamol, têm uma biodisponibilidade por via entérica próxima de 100% e podem ser convenientemente administrados por esta via, logo que haja estabilização clínica e esteja assegurado o funcionamento do intestino.

O paracetamol, ao ser absorvido de forma praticamente completa logo no duodeno e ao ser doseável no plasma, pode ser usado para quantificar o tempo do esvaziamento gástrico<sup>10</sup> e a viabilidade do trato gastro-intestinal após cirurgia<sup>11</sup>.

## 2.2 Distribuição

A concentração dum fármaco ao longo do tempo depende da dose administrada e da sua biodisponibilidade, do volume de distribuição aparente ( $V_d$ ) e do clearance ( $Cl$ ). O  $V_d$  é um conceito matemático que relaciona a dose administrada com a concentração sérica atingida. Corresponde ao volume do compartimento onde seria necessário diluir a dose administrada para se obter uma concentração igual à concentração máxima ( $C_{max}$ ) atingida no sangue ( $V_d = (\text{dose} \times \text{biodisponibilidade}) / C_{max}$ ). Este conceito assume que há homogeneidade da distribuição do fármaco no organismo, ou seja, é um modelo unicompartmental. Uma vez que o  $V_d$  se correlaciona com a massa corporal, é habitualmente expresso em L/kg de peso.

Para o seu cálculo é necessário determinar esta  $C_{max}$ , a qual resulta do pico de concentração doseado no sangue ao qual é adicionada a quantidade de fármaco que já se distribuiu nos tecidos ou que já foi eliminada do organismo durante o tempo que mediou entre o início de perfusão do fármaco e o seu doseamento<sup>12</sup>.

É possível inferir as características da distribuição dos fármacos a partir da ordem de grandeza do  $V_d$ . Os fármacos hidrofílicos (como sejam os antibióticos aminoglicosídeos e  $\beta$ -lactâmicos) distribuem-se predominantemente no espaço extracelular, pelo que têm um  $V_d$  relativamente baixo (cerca de 0.2-0.5 L/kg), enquanto os fármacos lipofílicos (fluroquinolonas, oxazolidinonas), com distribuição predominantemente intracelular, têm um  $V_d$  bastante mais elevado (acima dos 0.6 L/kg)<sup>12</sup>. Alguns fármacos apresentam *uptake* celular aumentado, ou seja são ativamente absorvidos pelas células, pelo que a sua concentração tecidual é superior à sérica. É o caso da digoxina e da amiodarona, os quais, em consequência deste fenómeno, têm um  $V_d$  superior a 1 L/kg.

A concentração de cada fármaco nos diferentes compartimentos depende assim da dose administrada e da sua afinidade pelos tecidos, em particular da sua hidrofília e polaridade. Idealmente a posologia deve ser ajustada em função do local onde se pretendem atingir as concentrações terapêuticas. Locais com baixa permeabilidade, como o sistema nervoso central protegido pela barreira hemato-encefálica, implicam o uso de doses mais elevadas (em particular de antibióticos). Inversamente, os órgãos de excreção são por excelência locais de alta concentração, particularmente dos

fármacos excretados na sua forma ativa<sup>1</sup>. Os fármacos que são previamente metabolizadas em metabolitos inativos, não beneficiam deste efeito.

### 2.3 Excreção

A Cl é a quantidade de solução da qual o soluto, o fármaco, é completamente extraído de forma irreversível por unidade de tempo, independentemente da via de excreção.

O Cl renal depende da quantidade de fármaco que é disponibilizado ao rim, nomeadamente do débito de sangue e da sua fração livre (Fu), não ligada às proteínas. A capacidade de extração varia com a hidrofília do fármaco (nomeadamente da Fu) e/ou da sua metabolização prévia em metabolitos hidrossolúveis, habitualmente no fígado.

Existem normas de orientação posológica bem estabelecidas na insuficiência renal crónica, suportadas por estudos de PK. No entanto, na insuficiência renal aguda a excreção é muitas vezes inferior ao previsto por essas tabelas e existe uma janela terapêutica estreita entre assegurar a eficácia e prevenir a toxicidade.

O efeito da insuficiência hepática aguda na PK é ainda mais difícil de quantificar e existem muito menos estudos nesta área. As múltiplas interações medicamentosas, a variação do débito hepático, os polimorfismos genéticos, fazem com que apenas seja possível prescrever com segurança numa forma individualizada, preferencialmente com recurso ao doseamento direto da concentração dos fármacos (*therapeutic drug monitoring*, TDM), sempre que disponível.

Vários dos fármacos utilizados em cuidados intensivos são metabolizados a nível hepático. São três os principais factores que condicionam a Cl hepática: 1) o débito de sangue (Q) hepático, 2) a Fu (que no seu conjunto determinam a quantidade de fármaco disponível para ser metabolizada); 3) o metabolismo enzimático envolvido, responsável pelo Cl intrínseco (Cl int)<sup>13</sup>. De acordo com os princípios da PK, o Cl hepático pode ser representado por  $Cl = (Q \cdot Fu \cdot Cl \text{ int}) / (Q + Fu \cdot Cl \text{ int})$ .

O metabolismo hepático de cada fármaco pode ser classificado em (i) extração elevada (Cl int > 0.7), em que o metabolismo depende quase exclusivamente do Q

hepático, (ii) extração intermédia ( $Cl_{int}$  entre 0.3 e 0.7) e (iii) extração lenta ( $Cl_{int} < 0.3$ )<sup>14</sup>, situação em que o metabolismo é fundamentalmente dependente da  $F_u$  e do  $Cl_{int}$ <sup>13</sup>.

Os fármacos de extração elevada são assim facilmente removidos pelo fígado desde que esteja mantido o  $Q_{hepático}$ <sup>14,15</sup>, enquanto o metabolismo dos fármacos de baixa extração (caso da generalidade dos antibióticos) é sobretudo influenciado pela função hepática, nomeadamente pela disponibilidade dos sistemas enzimáticos responsáveis pela sua metabolização, não sendo significativamente alterado pelo  $Q_{hepático}$ <sup>14</sup>.

Na cirrose, em que há alteração do  $Q_{hepático}$ , está predominantemente comprometido o  $Cl$  dos fármacos de extração elevada, enquanto a lesão hepatocelular aguda causa acumulação dos fármacos de baixa extração, dependentes do  $Cl_{int}$ , particularmente do sistema enzimático do citocrómio P450, sensível à isquémia e à hipóxia.

É importante salientar a interação fígado-rim, pois os doentes com doença hepática apresentam frequentemente diminuição concomitante do  $Cl$  renal, ainda que mantenham creatinina (Cr) sérica normal. Em consequência pode ser necessário ajuste de posologia mesmo para fármacos com excreção puramente renal<sup>16</sup>.

### 3. Fracção livre

Um fármaco, para ser ativo, tem de se ligar ao seu receptor e exercer um efeito. O fármaco, quando ligado às proteínas plasmáticas, não consegue ligar-se aos receptores pelo que apenas a sua  $F_u$  é ativa. Por isso a concentração total do fármaco não traduz necessariamente a sua atividade farmacológica<sup>2,17</sup>.

A albumina é uma proteína de fase aguda negativa e a sua concentração sérica está frequentemente diminuída na doença crítica. Esta proteína tem afinidade por múltiplos fármacos usados na prática clínica (fenitoína, midazolam, ceftriaxone) pelo que, quando a concentração de albumina está diminuída, aumenta concomitantemente a  $F_u$  de vários fármacos, uma vez que há diminuição dos locais de ligação proteica a nível plasmático. No entanto, havendo mais fármaco livre, também aumenta o seu metabolismo e excreção tanto hepático como renal. Por este motivo, a quantidade de

fármaco ativo mantém-se similar à situação de normal concentração de albumina, embora a quantidade total esteja diminuída há menos fármaco ligado. Já o  $V_d$ , cálculo da relação entre a concentração e a dose, está nestas circunstâncias, necessariamente aumentado, uma vez que para a mesma dose a concentração total é mais baixa.

Esta relação constante ocorre com a generalidade dos fármacos que têm  $Cl_{int}$  hepático baixo, ou seja em que  $Cl \approx F_u * Cl_{int}$ <sup>18</sup>. Logo a quantidade total de fármaco livre disponível ( $AUC * F_u$ ) pode ser resumida na equação  $AUC * F_u = dose * F_u / Cl$  (uma vez que  $AUC = dose / Cl$ ). Daqui decorre que  $AUC * F_u = dose / Cl_{int}$ , ou seja a quantidade de fármaco livre disponível é independente da taxa de ligação e da concentração das proteínas plasmáticas<sup>18</sup>. A variação da concentração dos fármacos de baixa extração depende apenas do seu metabolismo e excreção, ou seja, do seu  $Cl$ <sup>19</sup> e não das variações dos constituintes plasmáticos.

Quando não há captação ativa ou metabolismo celular dos fármacos, a  $F_u$  sérica é similar à concentração tecidular, após se atingir o estadió de equilíbrio<sup>20</sup>. Acontece que o tempo necessário para se atingir o equilíbrio entre os diferentes compartimentos pode estar aumentado nos doentes em choque séptico. Num estudo de PK de fármacos hidrofílicos em doentes críticos, esse tempo foi de 173h<sup>21</sup>. O mesmo não se passa com os fármacos lipofílicos, tais como o linezolid, os quais penetram mais facilmente nos tecidos e no espaço intra-celular<sup>22</sup>, pelo que o seu estadió de equilíbrio é atingido mais precocemente.

#### 4. Curva concentração-tempo

Após a administração dum fármaco verifica-se uma fase rápida de aumento da sua concentração sérica, a qual corresponde ao período de absorção. Ao mesmo tempo que a concentração sobe, iniciam-se os processos de distribuição e de excreção. Na curva concentração-tempo verifica-se que a concentração diminui inicialmente de forma rápida, logo após o seu pico máximo (fase  $\alpha$ ), fase essa que corresponde à distribuição do fármaco pelos tecidos. Na segunda fase de eliminação (fase  $\beta$ ) há uma diminuição mais progressiva da concentração, que corresponde à sua excreção, de acordo com a semi-vida ( $T_{1/2}$ ). Finalmente na última fase de eliminação ( $\gamma$ ), verifica-se lenta libertação dos tecidos, reentrada na circulação e eliminação definitiva. Existe

sobreposição significativa entre estas 3 fases, com redistribuição e equilíbrio entre o plasma e os diversos compartimentos (figura 4).

Para o conhecimento completo desta curva concentração-tempo são necessários múltiplos doseamentos da concentração sérica a intervalos pré-estabelecidos. Este processo pode ser complementado pela avaliação dos produtos de excreção (em particular dos fármacos eliminados na urina).

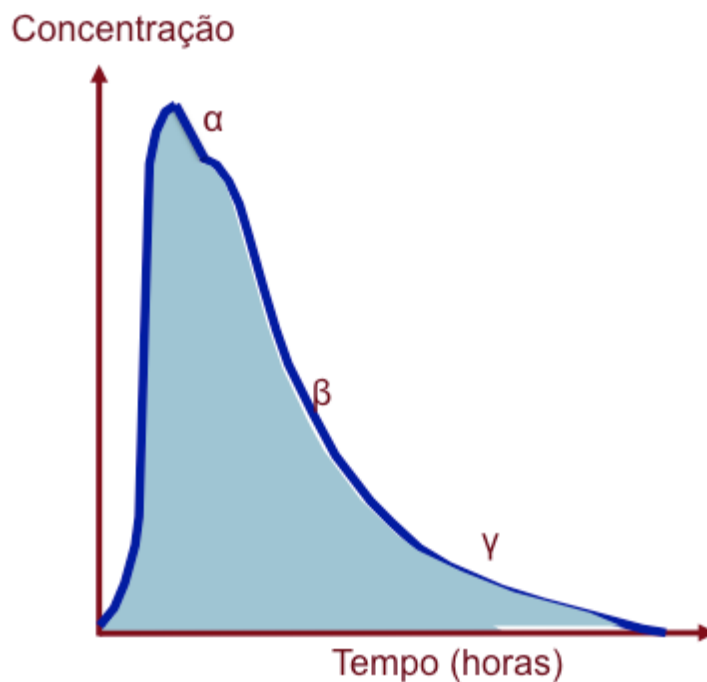


Figura 4 – Fases de eliminação dos fármacos com Clearance de 1ª ordem: Fase α, que corresponde à distribuição pelos tecidos, fase β de eliminação, fase γ de libertação tecidual

A maioria dos fármacos apresenta PK linear, ou seja, a sua concentração é proporcional à dose administrada<sup>1</sup>. Logo, do ponto de vista prático, todo este processo pode ser simplificado assumindo um modelo PK mono-compartimental. O mesmo pressupõe a livre circulação do fármaco entre os diferentes compartimentos onde se distribui e uma concentração homogénea. Este modelo tem naturalmente limitações, ignorando processos metabólicos complexos. No entanto é simples de usar, permite limitar o número de doseamentos necessários para o cálculo dos parâmetros PK (em particular do Vd e da Cl) e permite prever as concentrações séricas de forma

cl clinicamente adequada, sendo de grande utilidade nos doentes críticos<sup>12</sup>. Estes cálculos baseiam-se também no facto de que a generalidade dos fármacos tem uma cinética de eliminação de primeira ordem, ou seja a sua eliminação é proporcional à concentração. Por cada unidade de tempo a percentagem de fármaco eliminada é sempre a mesma (em cada  $T_{1/2}$  a concentração desce sempre para metade).

Alguns fármacos, como é o caso da fenitoína, apresentam fenómenos de saturação, ou seja o sistema enzimático responsável pela sua eliminação é facilmente saturável. Desta forma, a sua velocidade de eliminação é constante, independente da concentração máxima. A sua curva concentração-tempo é assim mais complexa e descrita pela equação de PK de Michaelis-Menten. De acordo com este modelo, após um determinado limiar de saturação, a concentração do fármaco aumenta de forma desproporcional com a posologia, uma vez que já não é possível aumentar a sua Cl. Fármacos como este têm cinética de eliminação de ordem 0, ou seja a quantidade total de fármaco eliminado por unidade de tempo é sempre a mesma. Desta forma não têm verdadeiramente  $T_{1/2}$ .

Inversamente, outros fármacos têm características PK que impedem que a sua concentração aumente proporcionalmente à posologia. Os mesmos são capazes de auto-induzir o seu metabolismo, pelo que, quando aumenta a posologia, aumenta concomitantemente o Cl (ex.: carbamazepina)<sup>2,13</sup>.

## **5. Doença crítica**

A doença crítica caracteriza-se pela disfunção e falência de diversos órgãos, diretamente relacionada com a própria gravidade da doença aguda, o que altera os processos fisiológicos relacionados com a PK. Também as diferentes intervenções terapêuticas realizadas, de que são exemplos os suportes artificiais de órgãos (em particular ventilação artificial invasiva e técnicas de substituição renal), os diversos tipos de cirurgia e as terapêuticas farmacológicas, tais como sedativos, analgésicos, vasopressores, inotrópicos, supressores da acidez gástrica e antibióticos, todas elas influenciam a PK. A fluidoterapia, necessária para a estabilização hemodinâmica, aumenta o volume dos diferentes compartimentos (particularmente extracelular), o



que diminui a concentração extracelular dos fármacos hidrossolúveis, como sejam os antibióticos aminoglicosídeos e  $\beta$ -lactâmicos.

Consequentemente, os doentes críticos apresentam alterações largamente imprevisíveis da PK, nomeadamente da absorção, distribuição, metabolismo e excreção da generalidade dos fármacos, incluindo os antibióticos. A administração simultânea de diferentes medicamentos facilita a ocorrência de interações medicamentosas, as quais são dificilmente previsíveis, tendo em atenção que um fármaco pode interferir com o metabolismo ou com a excreção de outro, que a doença subjacente pode alterar estes processos e que estão em circulação habitualmente múltiplos fármacos a que se somam os seus metabolitos (também potencialmente ativos), por diminuição da excreção.

Logo, nos doentes críticos, a janela terapêutica está diminuída, estando aumentados quer o risco de acumulação e toxicidade quer o risco de sub-dosagem e de falência terapêutica, nomeadamente hipotensão (dose insuficiente de vasopressores), agitação e delírio hiperactivo (dose inadequada de sedativos ou de neurolépticos), acumulação de fluidos (dose insuficiente de diuréticos), progressão da sépsis e seleção de bactérias resistentes (dose inapropriada de antibióticos).

A maioria dos medicamentos usados em cuidados intensivos pode ser titulada pelo efeito pretendido (vasopressores, sedativos, analgésicos). Estão bem definidos os alvos terapêuticos para cada um destes grupos de fármacos, de acordo com a situação clínica. Tal não é o caso dos antibióticos cujos efeitos raramente são avaliáveis antes de pelo menos 48h de terapêutica e cujos alvos terapêuticos estão insuficientemente definidos, pelo menos nas fases precoces da terapêutica. A TDM pode ser usada como alternativa para facilitar o ajuste da posologia<sup>23</sup>. No entanto esta só está regularmente disponível para a vancomicina e para os aminoglicosídeos e apenas é útil quando está bem definida a relação entre os intervalos de concentração e o efeito do fármaco.

## **6. Aplicação à posologia dos antibióticos**

O conhecimento dos diferentes parâmetros PK, em particular a biodisponibilidade, o Vd, a Cl, a  $T_{1/2}$ , a AUC, tem implicações na prática clínica, sendo importantes para decidir a posologia e a velocidade de administração.

Estes conceitos são particularmente úteis na presença de:

- Capacidade de realizar TDM na prática clínica, nomeadamente disponibilidade de testes laboratoriais rápidos, fiáveis e baratos;
- Relação conhecida entre a concentração do fármaco e o seu efeito clínico, quer terapêutico quer tóxico;
- Conhecimento da PK do fármaco *in vivo* e das principais alterações que decorrem da doença aguda.
- Conhecimento das principais interações medicamentosas.

A TDM de antibióticos foi inicialmente introduzida para prevenir a toxicidade de fármacos como os aminoglicosídeos e a vancomicina, os quais estavam associados a nefrotoxicidade quando a sua concentração de vale é demasiado elevada. Posteriormente, os estudos de PK permitiram avaliar a relação entre as suas concentrações séricas e a eficácia. Tal permitiu otimizar a posologia com recurso a equações de PK relativamente simples, o que se revelou particularmente útil para fazer face ao aumento das resistências bacterianas.

A optimização da posologia de outras classes antibióticas, igualmente guiadas por TDM, poderá também contribuir para preservar a sua eficácia e aumentar a segurança do doente. Está em desenvolvimento crescente a tecnologia que permitirá passar a TDM da investigação para a prática clínica. Essa estratégia permitirá ainda perceber melhor qual a concentração ideal de cada fármaco para obter a eficácia antibiótica desejada.

Todos estes aspectos foram abordados num artigo de revisão que escrevi a convite do editor da revista *ICU Management*, Prof. J. L. Vincent, para a edição de Outono de 2011 (artigo 2).

João Gonçalves Pereira, Pedro Póvoa. Impact of Pharmacokinetics of Antibiotics in ICU clinical practice. *ICU Management* 2011, 11:30-33

No mesmo descrevi os conceitos da PK, as suas alterações mais comuns no doente crítico, bem como as estratégias que podem ser usadas para as prever e para otimizar a posologia antibiótica, em relação com as suas características PD. No editorial da

mesma revista o Prof. J. L. Vincent referiu-se a este artigo “*If you are hoping to bone up on or perhaps simply re-acquaint yourself with antibiotic pharmacokinetics, Drs. Pereira and Pova provide a masterclass on the topic, flush with advice on whether we can use pharmacokinetics to guide antibiotic therapy*”.

## **Bibliografia**

1. Estes L. Review of pharmacokinetics and pharmacodynamics of antimicrobial agents. Mayo Clin Proc 1998;73:1114–22.
2. Bauer, L. Applied Clinical Pharmacokinetics, 2nd ed. 2008 The McGraw-Hill Companies
3. Mann HJ, Wittbrodt ET, Baghaie a a, Cerra FB. Effect of pharmacokinetic sampling methods on aminoglycoside dosing in critically ill surgery patients. Pharmacotherapy 18:371–8.
4. Roberts JA, Lipman J. Antibacterial dosing in intensive care: pharmacokinetics, degree of disease and pharmacodynamics of sepsis. Clin Pharmacokinet 2006;45:755–73.
5. Hilmer SN, Tran K, Rubie P, et al. Gentamicin pharmacokinetics in old age and frailty. Br J Clin Pharmacol 2011;71:224–31.
6. Li C, Kuti JL, Nightingale CH, Mansfield DL, Dana A, Nicolau DP. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin/tazobactam in patients with complicated intra-abdominal infection. J Antimicrob Chemother 2005;56:388-395.
7. Beckwith MC, Feddema SS, Barton RG, Graves C. A Guide to Drug Therapy in Patients with Enteral Feeding Tubes: Dosage Form Selection and Administration Methods. Hosp Pharm 2004;39:225–37.
8. Gorzoni ML, Della Torre A, Pires SL. Medicamentos e sondas de nutrição. Rev Assoc Med Bras 2010;56:17–21.
9. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Crit Care Med 2006;34:1589–96.
10. Frame WT, Allison RH, Moir DD, Nimmo WS. Effect of naloxone on gastric emptying during labour. Br J Anaesth 1984;56: 263-266.

11. Crome P, Rizeq M, George S, Braithwaith RA, Jones PW. Drug absorption may be delayed after stroke: Results of the paracetamol absorption test. *Age Ageing* 2001;30:391–3.
12. Brundage, R. and Mann, H. General Principles of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. In: Fink, M., Abraham, E., Vincent, J., and Kochanek, P., (eds), *Textbook of Critical Care*. 2005 Elsevier: Philadelphia.
13. De Paepe P, Belpaire FM, Buylaert WA. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations when treating patients with sepsis and septic shock. *Clin Pharmacokinet* 2002;41:1135–51.
14. Power BM, Forbes AM, van Heerden P V, Ilett KF. Pharmacokinetics of drugs used in critically ill adults. *Clin Pharmacokinet* 1998;34:25–56.
15. Fry DE. The importance of antibiotic pharmacokinetics in critical illness. In: *Am J Surg*. 1996; 172: 20S-25S.
16. Morgan DJ, McLean AJ. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in patients with liver disease. An update. *Clin Pharmacokinet* 1995;29:370–91.
17. Liu P, Derendorf H. Antimicrobial tissue concentrations. *Infect Dis Clin North Am*. 2003;17:599–613.
18. Benet LZ, Hoener B. Changes in plasma protein binding have little clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther* 2002;71:115–21.
19. Ulldemolins M, Roberts JA, Wallis SC, Rello J, Lipman J. Flucloxacillin dosing in critically ill patients with hypoalbuminaemia: Special emphasis on unbound pharmacokinetics. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:1771–8.
20. Dahyot C, Marchand S, Bodin M, Debeane B, Mimos O, Couet W. Application of basic pharmacokinetic concepts to analysis of microdialysis data: Illustration with imipenem muscle distribution. *Clin Pharmacokinet* 2008;47:181–9.
21. Roberts JA, Roberts MS, Robertson TA, Dalley AJ, Lipman J. Piperacillin penetration into tissue of critically ill patients with sepsis--bolus versus continuous administration? *Crit Care Med* 2009;37:926–33.
22. Thallinger C, Buerger C, Plock N, et al. Effect of severity of sepsis on tissue concentrations of linezolid. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:173–6.
23. Wong G, Sime F, Lipman J, Roberts J a. How do we use therapeutic drug monitoring to improve outcomes from severe infections in critically ill patients? *BMC Infect Dis* 2014;14:288.

## Artigo 2

30

MATRIX

IMPACT OF PHARMACOKINETICS OF ANTIBIOTICS  
IN ICU CLINICAL PRACTICE

João Gonçalves-Pereira, MD

Polyvalent Intensive Care Unit  
São Francisco Xavier Hospital  
Centro Hospitalar Lisboa  
Ocidental  
Lisbon, Portugal

joaogpster@gmail.com



Pedro Póvoa, MD, PhD

Coordinator, Medical ICU  
Department of Medicine III  
São Francisco Xavier Hospital  
Centro Hospitalar Lisboa  
Ocidental, and  
Professor of Medicine  
Faculty of Medical Sciences  
New University of Lisbon  
Lisbon, Portugal

povoap@netcabo.pt

## Introduction

The efficacy of a drug is mainly dependent on its ability to achieve an effective concentration in the target tissue. However the risk of toxicity limits the dose that can be administered.

Critically ill patients often have increased cardiac output, capillary leak, modification of proteins serum levels and binding properties. Additionally increased renal and hepatic clearance or, on the contrary, organ failure, are common and lead to significant pharmacokinetic (PK) changes (Roberts and Lipman 2006). Antibiotic dosing is especially challenging in these patients, due to increased volume of distribution (Vd) and changes in clearance (Cl). Besides antibiotics killing kinetics is dependent on drug class, and different patterns of exposure are necessary for antimicrobial success (Drusano 2004).

Unfortunately, therapeutic drug monitoring is only available for a small number of antibiotics. Nevertheless knowledge of PK may help to select appropriate dosage and schedule intervals that might contribute to therapeutic success.

## Principles of Pharmacokinetics

Pharmacokinetic refers to the study of drug concentration during a timeframe and its distribution in different tissues of the body, namely its absorption, bioavailability, distribution, protein binding, and also its metabolism and excretion. Clinical PK is the application of these principles to design individualised dosage regimens, which optimise therapeutic response while minimising the chance of an adverse drug reaction.

Bioavailability is the drug proportion, which actually reaches systemic circulation (usually 100% for intravenous route). Distribution occurs when drug molecules leave the vascular system to different compartments, either tissues or organs. Their chemical conversion is called metabolism. Excretion is the irreversible elimination of a drug from the body.

Most drugs follow a linear PK (its concentration changes proportionally with dose). However, some, like phenytoin, presents non linear, Michaelis-Menten, PK (Bauer 2008).

Pharmacodynamics (PD) relates drug concentration to the pharmacological response. However, drug effect may not be proportional to drug concentration because the pharmacological drug effect depends on its ability to form a complex with a receptor. Once these are saturated, a maximum response will be obtained. Often adverse effects of drugs follow the same type of concentration response relationship.

## Volume of Distribution

Serum concentration of a drug depends of the amount delivered, its bioavailability and the Vd. The Vd is a mathematical construct and refers to the size of a compartment necessary to account for the total amount of the drug, assuming that its concentration in the whole body is the same as the measured in plasma [ $Vd = (\text{dose} \times \text{bioavailability}) / \text{concentration}$ ]. Drugs that distribute mainly in the extracellular fluid have low Vd (0.2-0.3L/kg), whilst drugs that have rapid cellular uptake have high Vd (in excess of 0.6 L/Kg).

In general, Vd is above normal in critically ill patients. Volume resuscitation, blood products, vasopressors, positive pressure ventilation, surgical procedures, capillary leak and reduction in albumin serum concentration, all contribute to this increase in Vd. Therefore with the same dose, peak concentrations are usually lower. This is especially important after the first dose of a drug, when the drug concentration is only dependent on the Vd. If a lower dose is given (namely to adjust for renal failure), a lower concentration will be obtained, which may contribute to therapeutic failure. Nevertheless maintenance doses should be reduced (or intervals enlarged) to avoid accumulation and toxicity.

When drug Cl remains unchanged, a rise in Vd, although associated with a lower concentration, proportionally increases the  $t_{1/2}$ , since

Drug doses may need to be adjusted depending on its tissue penetration and the intended effect. Many antimicrobials do not penetrate well in cerebrospinal fluid and higher doses may be necessary to treat meningitis. By contrast, at excretory sites, such as the urine, drugs may concentrate and use of lower doses may be appropriate (Estes 1998).

## Excretion

In the hyperdynamic septic patients, there is commonly an increased renal and hepatic blood flow and often an increased drug Cl (Weinbren 1999; Roberts and Lipman 2006; Baptista et al. 2009). To achieve adequate therapeutic levels some antibiotics may need higher than usual doses (Pea and Viale 2009). Oliguria inversely leads to drug accumulation and toxicity.

Prescription guidance is well established in chronic renal failure. However in acute renal failure there is often a narrow therapeutic range between ensuring effectiveness and preventing toxicity. Under modern renal replacement therapy, there is a significant risk of underdosing, when doses previously defined for stable chronic renal failure patients are used (Fish et al. 2005).

The effect of liver dysfunction on drug concentrations is less well defined, with numerous interactions, which make it only possible to prescribe on an individual basis. Of note, patients with liver disease often have decreased renal Cl, although with a normal serum creatinine. Thus dose reduction may be necessary even for drugs essentially cleared by the kidneys (Morgan and McLean 1995).

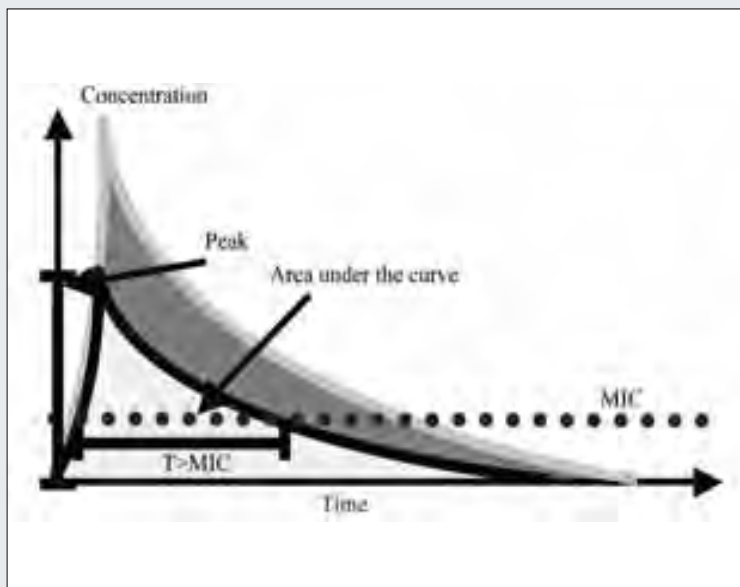
## Antibiotic Pharmacokinetics

One of the major characteristics of these drugs, which determine their timeframe activity, is whether its killing rate depends on drug concentration or on the duration of exposure (Craig 2003). The second major characteristic is the post antibiotic effect (PAE), the persistent effects that last after antimicrobial concentration fall under the minimal inhibitory concentration (MIC). Antibiotics that inhibit nucleic acid or protein synthesis tend to have larger PAE (Mehrotra et al. 2004).

However antibiotic PK changes in critically ill patients, especially the increase of both the Vd and the Cl, makes its concentration difficult to predict (Figure 1), especially those of hydrophilic antimicrobials (e.g.  $\beta$ -lactams, aminoglycosides, glycopeptides) that distribute mainly in the extracellular space. Moreover, antibiotic efficacy is not easily assessed, as its effects are usually unnoticeable before 48 h of therapy. Therefore failure of the antimicrobial treatment may occur because of the inability of the antimicrobial to achieve adequate concentrations at the infection site.

When choosing a drug dose to attain the desired target, it is important to recognise the range of MICs that might be found clinically. The higher the MIC, the lower the probabilities of attaining its PK/PD target. Consequently high antibiotic doses, according to their PD profile, should be used to ensure bacterial killing, especially in critically ill patients. However these high antibiotics doses also increase the risk of toxicity.

## 2 MATRIX



**Table 1.** Antibiotic concentration during pharmacokinetic changes

### Time Dependent Antibiotics

$\beta$ -lactams attach and block penicillin-binding proteins, responsible for the stability of bacterial cell wall peptidoglycan. Bacteria death occurs when a considerable portion of these proteins are occupied. As the drug concentration increases, its effect quickly maximises and higher drug concentrations do not result in significantly greater bacterial killing. On the opposite, if antibiotic concentration falls, bacteria proliferate almost immediately, especially Gram-negative organisms. Therefore  $\beta$ -lactams are time-dependent antibiotics and its  $T>MIC$  is the major PK/PD parameter that correlates with efficacy (Craig and Ebert 1992).

The administration of this class of antibiotics with short time intervals or the use of continuous infusion maximises time of bacteria exposure to adequate drug concentration and may improve patient outcome. Despite clinical trials failed to show a clinical benefit from this strategy, there are theoretical arguments, results from animal studies and case reports supporting the efficacy and safety of continuous or prolonged infusions (Mouton and Vinks 1996). Moreover, prolonged infusion (4 h) of piperacillin tazobactam in patients with severe *Pseudomonas aeruginosa* infections was associated with a

significant reduction in mortality (12.2% vs. 31.6% with conventional administration schedule;  $p=0.04$ ) (Lodise et al. 2007). The same was noted with continuous infusion of ceftriaxone in critically ill patients (Odds Ratio for survival with continuous infusion - 22.8;  $p=0.008$ ) (Roberts et al. 2007).

In severe infections, where the risk of underdosing is higher, continuous infusion of  $\beta$ -lactams has proven to be safe, with at least a comparable therapeutic efficacy and may even improve patient survival and help prevent the emergence of resistant strains.

### Concentration Dependent Antibiotics

Some antibiotics, like aminoglycosides, show rapid concentration dependent killing and have a large PAE. This PAE increases with the ratio between peak concentration and MIC (Peak:MIC) (Moore et al. 1987).

Aminoglycosides are extracellular drugs, poorly bound to proteins and therefore, also susceptible to PK changes occurring in the critically ill patients. Therefore, even with high antibiotic doses, the increased  $V_d$  of critically ill patients may preclude the achievement of a high Peak:MIC ratio. In a study from our group (Goncalves-Pereira et al. 2010), despite a gentamicin median loading dose of 7.4 mg/kg, only 31.3% of patients

achieved a gentamicin peak concentration above 20mg/L. This was due to a marked increase in  $V_d$ , 0.41 L/kg, without any correlation with SOFA score, Charlson score, age, or renal failure. The same increased  $V_d$  (0.41L/kg) was found following the first dose of amikacin (Taccone et al. 2010) and, consequently, 30% of the patients did not achieve their therapeutic target, 64mg/L.

The fear of oto and nephrotoxicity may prevent the use of these high aminoglycoside doses. However in a study of 373 patients treated with gentamicin, despite a decrease of 0.5% per day in creatinine clearance, these changes did impact neither patient outcome nor the incidence of clinical significant renal failure (Buchholtz et al. 2009).

### Exposure Dependent Antibiotics

Fluoroquinolones have a high  $V_d$  and present both renal and hepatic Cl. Therefore their PK parameters are not significantly affected by critical illness. Also renal failure is not associated with significant drug accumulation, unless the patient has also concomitant liver pathology. These antibiotics are concentration dependent and a Peak:MIC ratio of 10 predicts bacterial eradication (Roberts and Lipman 2006). However, concerns about neurotoxicity of such high doses, may preclude its use. Therefore, the AUC:MIC is the parameter usually associated with outcome.

However, a ciprofloxacin dose of 400 mg bid only achieved an effective AUC:MIC for bacteria with a MIC less than 0.25 mcg/ml (van Zanten et al. 2008). Using the same antibiotic in critically ill patients, Lipman et al. showed that 400 mg tid was both safe and provided an AUC:MIC bactericidal ratio against most organisms (Lipman et al. 1998). These higher AUC:MIC may also reduce the risk of selecting resistant mutants, a major concern with fluoroquinolones (Andes et al. 2004).

Vancomycin is also an AUC:MIC ratio dependent antibiotic. Nevertheless in one study of MRSA hospital-acquired pneumonia no correlation was found between the outcome and vancomycin AUC (survivors 351; non survivors 354mg\*h/L;  $p=0.941$ ) (Jeffres et al. 2006). However the authors failed to provide the MICs. Therefore, it was not pos-



sible to rule out a correlation between survival and AUC:MIC.

### Can we use Pharmacokinetics to Guide Antibiotic Therapy?

Antibiotic PK variability is largely unpredictable at the individual level. Therapeutic monitoring is therefore desirable and had been shown to facilitate the achievement of adequate serum levels (according with PK/PD targets), to decrease toxicity and even to contribute to prevent resistance development (Burgess 1999). Unfortunately dosing of antibiotics is only largely available for aminoglycosides and vancomycin.

Pharmacokinetic studies on  $\beta$ -lactams had also shown potential benefit from real time

application of therapeutic drug monitoring. Serum ceftazidime concentration was measured in a cohort of 92 patients receiving continuous infusion (Aubert et al. 2010). The mean serum ceftazidime concentration was 46.9 mg/L but with a very large range of concentrations (7.4–162.3 mg/L). Dosage modification was necessary in a large number of patients, both with low concentration (36.9%) or potentially toxic levels (27.2%).

Pharmacodynamic modelling was also used to empirically treat VAP in critically ill patients in ICUs with a high prevalence of antibiotic resistant *Pseudomonas aeruginosa* (Nicasio et al. 2010). A 3-hour infusion regimen of either cefepime or meropenem at high dose (2 g every 8 hours) was used followed by both antibi-

otic and dose deescalation, when a low MIC was identified. With a before and after design, an infection-related relative mortality reduction of 69% was found (8.5% vs 21.6%;  $p=0.029$ ) and fewer superinfections were observed.

### Conclusion

Changes of the antibiotics PK in critically ill patients, puts such patients at risk for either underdosing or prolonged drug exposure. Therefore, conventional dosing should be replaced by strategies aiming to tailor concentration to the individual patient. Microbiological and pharmacokinetic data may help to improve clinical outcome and to prevent resistance. ■

### References

- ANDES, D., ANON, J., JACOBS, M. R. & CRAIG, W. A. (2004) Application of pharmacokinetics and pharmacodynamics to antimicrobial therapy of respiratory tract infections. *Clin Lab Med*, 24, 477–502.
- AUBERT, G., CARRICAJO, A., COUDROT, M., GUYOMARCH, S., AUBOYER, C. & ZENI, F. (2010) Prospective determination of serum ceftazidime concentrations in intensive care units. *Ther Drug Monit*, 32, 517–9.
- BAPTISTA, J., CASANOVA, P., MARTINS, P. & PIMENTEL, J. (2009) Overincreased creatinine renal clearance in septic patients and implications for vancomycin optimisation. *Crit Care*, 13 (Suppl 1), P307.
- BAUER, L. (Ed.) (2008) *Applied clinical pharmacokinetics*, The McGraw-Hill Companies.
- BUCHHOLTZ, K., LARSEN, C. T., HASSAGER, C. & BRUUN, N. E. (2009) Severity of gentamicin's nephrotoxic effect on patients with infective endocarditis: a prospective observational cohort study of 373 patients. *Clin Infect Dis*, 48, 65–71.
- BURGESS, D. S. (1999) Pharmacodynamic principles of antimicrobial therapy in the prevention of resistance. *Chest*, 115, 19S–23S.
- CRAIG, W. A. (2003) Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of beta-lactams, glycopeptides, and linezolid. *Infect Dis Clin North Am*, 17, 479–501.
- CRAIG, W. A. & EBERT, S. C. (1992) Continuous infusion of beta-lactam antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother*, 36, 2577–83.
- DRUSANO, G. L. (2004) Antimicrobial pharmacodynamics: critical interactions of 'bug and drug'. *Nat Rev Microbiol*, 2, 289–300.
- ESTES, L. (1998) Review of pharmacokinetics and pharmacodynamics of antimicrobial agents. *Mayo Clin Proc*, 73, 1114–22.
- FISH, D. N., TEITELBAUM, I. & ABRAHAM, E. (2005) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of imipenem during continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother*, 49, 2421–8.
- GONCALVES-PEREIRA, J., MARTINS, A. & POVOA, P. (2010) Pharmacokinetics of gentamicin in critically ill patients: pilot study evaluating the first dose. *Clin Microbiol Infect*, 16, 1258–63.
- JEFFRES, M. N., ISAKOW, W., DOHERTY, J. A., MCKINNON, P. S., RITCHIE, D. J., MICEK, S. T. & KOLLEF, M. H. (2006) Predictors of mortality for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* health-care-associated pneumonia: specific evaluation of vancomycin pharmacokinetic indices. *Chest*, 130, 947–55.
- LIPMAN, J., SCRIBANTE, J., GOUS, A. G., HON, H. & TSHUKUTSOANE, S. (1998) Pharmacokinetic profiles of high-dose intravenous ciprofloxacin in severe sepsis. The Baragwanath Ciprofloxacin Study Group. *Antimicrob Agents Chemother*, 42, 2235–9.
- LODISE, T. P., JR., LOMAESTRO, B. & DRUSANO, G. L. (2007) Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: clinical implications of an extended-infusion dosing strategy. *Clin Infect Dis*, 44, 357–63.
- MEHROTRA, R., DE GAUDIO, R. & PALAZZO, M. (2004) Antibiotic pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in critical illness. *Intensive Care Med*, 30, 2145–56.
- MOORE, R. D., LIETMAN, P. S. & SMITH, C. R. (1987) Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *J Infect Dis*, 155, 93–9.
- MORGAN, D. J. & MCLEAN, A. J. (1995) Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in patients with liver disease. An update. *Clin Pharmacokinet*, 29, 370–91.
- MOUTON, J. W. & VINKS, A. A. (1996) Is continuous infusion of beta-lactam antibiotics worthwhile?—efficacy and pharmacokinetic considerations. *J Antimicrob Chemother*, 38, 5–15.
- NICASIO, A. M., EAGYE, K. J., NICOLAU, D. P., SHORE, E., PALTER, M., PEPE, J. & KUTI, J. L. (2010) Pharmacodynamic-based clinical pathway for empiric antibiotic choice in patients with ventilator-associated pneumonia. *J Crit Care*, 25, 69–77.
- PEA, F. & VIALE, P. (2009) Bench-to-bedside review: Appropriate antibiotic therapy in severe sepsis and septic shock—does the dose matter? *Crit Care*, 13, 214.
- ROBERTS, J. A., BOOTS, R., RICKARD, C. M., THOMAS, P., QUINN, J., ROBERTS, D. M., RICHARDS, B. & LIPMAN, J. (2007) Is continuous infusion ceftriaxone better than once-a-day dosing in intensive care? A randomised controlled pilot study. *J Antimicrob Chemother*, 59, 285–91.
- ROBERTS, J. A. & LIPMAN, J. (2006) Antibacterial dosing in intensive care: pharmacokinetics, degree of disease and pharmacodynamics of sepsis. *Clin Pharmacokinet*, 45, 755–73.
- TACCONE, F. S., LATERRE, P. F., SPAPEN, H., DUGERNIER, T., DELATTRE, I., LAYEUX, B., DE BACKER, D., WITTEBOLE, X., WALLEMACQ, P., VINCENT, J. L. & JACOBS, F. (2010) Revisiting the loading dose of amikacin for patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care*, 14, R53.
- VAN ZANTEN, A. R., POLDERMAN, K. H., VAN GEIJLSWIJK, I. M., VAN DER MEER, G. Y., SCHOUTEN, M. A. & GIBBS, A. R. (2008) Ciprofloxacin pharmacokinetics in critically ill patients: a prospective cohort study. *J Crit Care*, 23, 422–30.
- WEINBREN, M. J. (1999) Pharmacokinetics of antibiotics in burn patients. *J Antimicrob Chemother*, 44, 319–27.



## Capítulo 3 - Farmacodinâmica dos antibióticos

### Resumo

*De acordo com a concentração alcançada em cada local do organismo, verificam-se diferentes efeitos farmacológicos. Os mesmos dependem geralmente da ligação dos fármacos aos seus receptores. No caso dos antibióticos, a sua ação bactericida depende da sua ligação às bactérias. Algumas classes de antibióticos são tão mais bactericidas quanto maior é a quantidade de fármaco que atinge a bactéria enquanto outros dependem do tempo em que mantêm a exposição às bactérias. A quantidade de antibiótico necessária depende da sensibilidade bacteriana, ou seja da sua Concentração Inibitória Mínima. Neste capítulo são descritos estes conceitos, a sua importância no desenho dos esquemas posológicos dos diferentes antibióticos e da determinação dos alvos terapêuticos.*

### 1. Farmacodinâmica

Entende-se por PD a relação entre a concentração dum fármaco e o seu efeito farmacológico no organismo. Essa relação é na maioria dos casos não linear, pois esse efeito depende da afinidade do fármaco pelo seu receptor e da sua capacidade de formar um complexo com o mesmo<sup>1</sup>. À medida que os receptores ficam saturados é atingida uma resposta máxima. Muitas vezes o mesmo tipo de relação entre fármaco e receptor é observado como causa de efeitos adversos, os quais, nessas condições, apresentam também este padrão de curva concentração – resposta. Nessas condições, pode ser necessário tolerar alguma toxicidade para se obter o efeito terapêutico desejado<sup>1,2</sup>.

O objectivo da terapêutica antibiótica é erradicar do organismo infectado os microrganismos responsáveis pela infeção com o mínimo de toxicidade, quer local, para os tecidos envolvidos, quer sistémica. Logo é necessário que a concentração dos antibióticos nos tecidos infectados seja bactericida e, ao mesmo tempo, não provoque lesão nas células do hospedeiro. Esta diferença entre a concentração eficaz e a concentração tóxica designa-se por janela terapêutica.

No doente crítico esta janela pode estar reduzida em virtude da necessidade de assegurar concentrações antibióticas elevadas, bactericidas, ao mesmo tempo que o hospedeiro apresenta, consequência da própria doença crítica, alteração significativa da concentração e tipo das proteínas plasmáticas, disfunção de diferentes órgãos e, logo maior susceptibilidade à toxicidade.

A eficácia terapêutica de cada antibiótico depende por um lado, da sua ligação às bactérias, função da concentração atingida nos tecidos infectados ao longo do tempo (ou seja, da PK) e, por outro, da atividade bactericida intrínseca, ou seja da capacidade dessa concentração causar a morte ao microrganismo, a sua farmacodinâmica (PD).

Experimentalmente verifica-se que as bactérias morrem quando estão expostas a uma concentração de antibiótico superior a um determinado limiar durante um tempo mínimo, fatores dependentes da PK. Existe assim uma relação próxima entre a PK e a PD *in vivo* (figura 5), que habitualmente se designa pela relação PK/PD<sup>3,4</sup>.

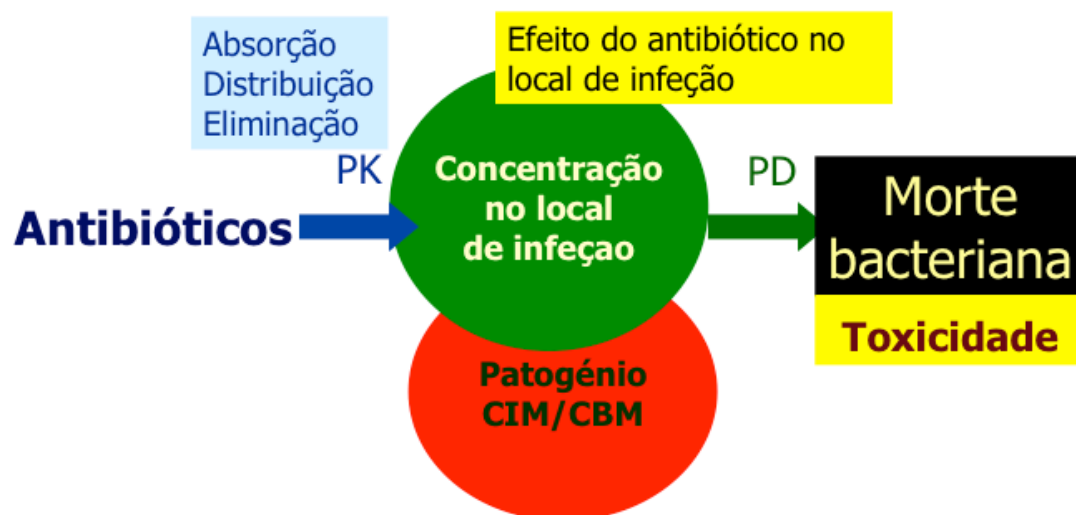


Figura 5 – Relação entre as características farmacocinéticas (PK) e farmacodinâmicas (PD). CIM – Concentração inibitória mínima; CBM – Concentração bactericida mínima

Como foi discutido no capítulo 2, a concentração dum antibiótico aumenta com a sua velocidade de absorção e biodisponibilidade. Estas são máximas quando o mesmo é administrado diretamente na circulação, por via endovenosa. Com o objectivo de serem atingidas concentrações bactericidas o mais precocemente possível, fundamental nos doentes críticos com infeções graves, é recomendada a administração endovenosa<sup>5</sup>, em dose elevada, nos primeiros dias de terapêutica.

Após a sua administração, a concentração aumenta rapidamente até atingir a C<sub>max</sub>; depois, desce de forma mais lenta, de acordo com as suas propriedades PK,

nomeadamente a cinética de eliminação. A generalidade dos antibióticos tem uma cinética de eliminação de primeira ordem, como discutido no capítulo 2.

## 2. Parâmetros PK/PD

Pela análise da curva concentração - tempo é possível identificar para cada antibiótico a sua  $C_{max}$ , a AUC e a fracção de tempo (T) em que a sua concentração é superior aos diferentes limiares predefinidos. Para a interpretação do comportamento PD, é usado como limiar de referência a CIM bacteriana, determinada *in vitro*.

Em função destes 4 parâmetros, é possível calcular os índices PK/PD que permitem interpretar o comportamento bactericida dos diferentes antibióticos, bem como prever a sua atividade *in vivo*, ou seja a sua PD. São estes a percentagem do tempo em que a concentração antibiótica está acima da CIM ( $T > CIM$ ) e as proporções entre a AUC e a CIM ( $AUC/CIM$ ) e a  $C_{max}$  e a CIM ( $C_{max}/CIM$ ) (figura 6).

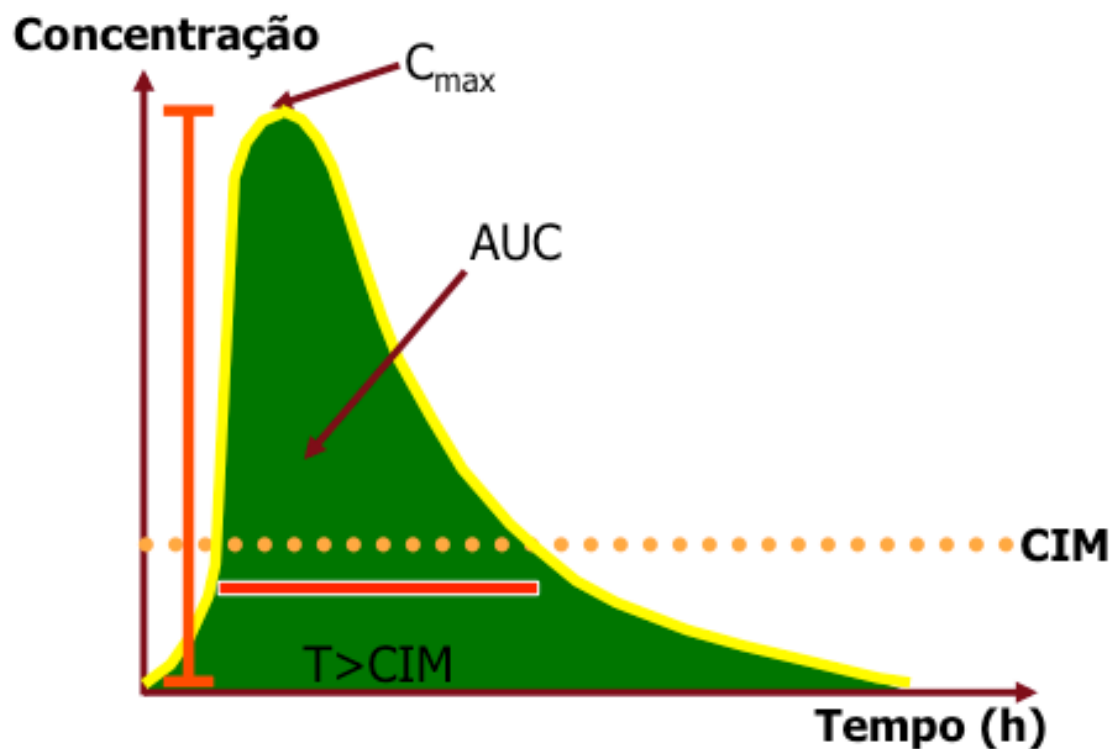


Figura 6 – Os três parâmetros PK/PD de eficácia antibiótica: proporção entre a concentração máxima ( $C_{max}$ ) e a concentração inibitória mínima (CIM), entre a área

debaixo da curva concentração-tempo (AUC) e a CIM e fração de tempo em que a concentração do antibiótico é superior à CIM ( $T > CIM$ ).

Através de simulações *in vitro* e em modelos animais, é possível fazer variar a concentração dum antibiótico ao longo do tempo, através do fracionamento da sua dose em diferentes intervalos. Desta forma é possível fazer variar de forma independente cada um dos índices PK/PD, de maneira a identificar qual deles melhor interpreta o comportamento bactericida de cada classe de antibióticos (figura 7). De acordo com este comportamento, os antibióticos são classificados em tempo-dependente e em concentração-dependente<sup>6,7</sup>. Da mesma forma, *in vivo*, é calculado a grandeza de cada índice que corresponde ao limiar de eficácia mínimo (o seu alvo terapêutico PK/PD).

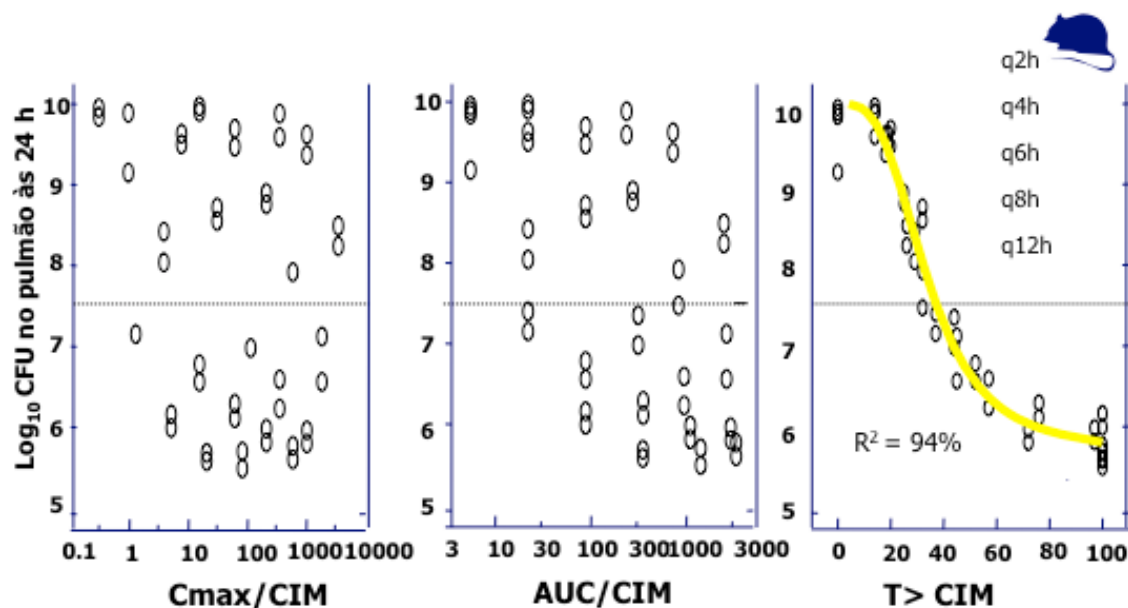


Figura 7 - Relação entre os parâmetros PK/PD e a eficácia antibiótica do cefotaxime em modelo de pneumonia por *Klebsiella pneumoniae* no rato imunossuprimido. A mesma dose de antibiótico é administrada durante 24h mas fracionada de forma variável. Cada círculo representa um rato e a linha tracejada a concentração inicial de bactérias. Apenas o  $T > CIM$  explica o comportamento bactericida desta cefalosporina (adaptado de 6, com permissão).

Estes modelos apresentam limitações, nomeadamente não consideram o efeito do sistema imunitário do hospedeiro (nos modelos os animais são habitualmente sujeitos a terapêutica imunossupressora para individualizar o efeito do antibiótico), nem a distribuição tecidual ou intracelular dos diferentes antibióticos.

### **3. Antibióticos tempo-dependente**

Antibióticos tempo-dependente são aqueles cuja eficácia bactericida está diretamente relacionada com a fração do tempo em que a sua concentração está acima do limiar mínimo de eficácia (relacionado com a CIM da bactéria). Quando a concentração é superior a esse limiar verifica-se morte bacteriana persistente. Esse efeito bactericida desaparece quando a concentração é inferior a esse limiar, reiniciando-se rapidamente a multiplicação bacteriana (particularmente de bacilos Gram negativo)<sup>8</sup>. Os carbapenemos<sup>9</sup>, sendo também antibióticos tempo-dependente, têm no entanto efeito pós-antibiótico, sendo uma exceção entre esta classe. Este efeito pós-antibiótico<sup>8,10</sup> traduz a prevenção da replicação bacteriana mesmo quando a concentração do antibiótico é sub-terapêutica, inferior à CIM, após a exposição prévia das bactérias a uma concentração bactericida<sup>11</sup>.

Demonstra-se experimentalmente que o efeito bactericida dos antibióticos tempo-dependente é lento mas regular, dependente do antibiótico se ligar e inibir um número mínimo de receptores bacterianos. Em laboratório, a eficácia bactericida é atingida quando a concentração destes antibióticos está acima da CIM durante uma determinada fracção do tempo<sup>3</sup>, cerca de 50% para as cefalosporinas, 40% para as penicilinas e 30% para os carbapenemos. Concentrações mais elevadas não aceleram a morte bacteriana<sup>4,8</sup> (figura 8).

Já no doente crítico quer a fração de tempo em que a concentração destes antibióticos tem de estar acima do seu limiar mínimo de atividade, quer a própria concentração limiar (múltipla da CIM bacteriana) parecem ser maiores<sup>12,13</sup>, como será discutido no capítulo 5. Nestas condições, a atividade bactericida destes antibióticos é máxima se o seu esquema posológico assegurar uma concentração permanentemente

acima de 8 vezes a CIM bacteriana<sup>14,15</sup>, nomeadamente com doses elevadas repetidas a intervalos curtos ou com a administração em perfusão contínua (PC).

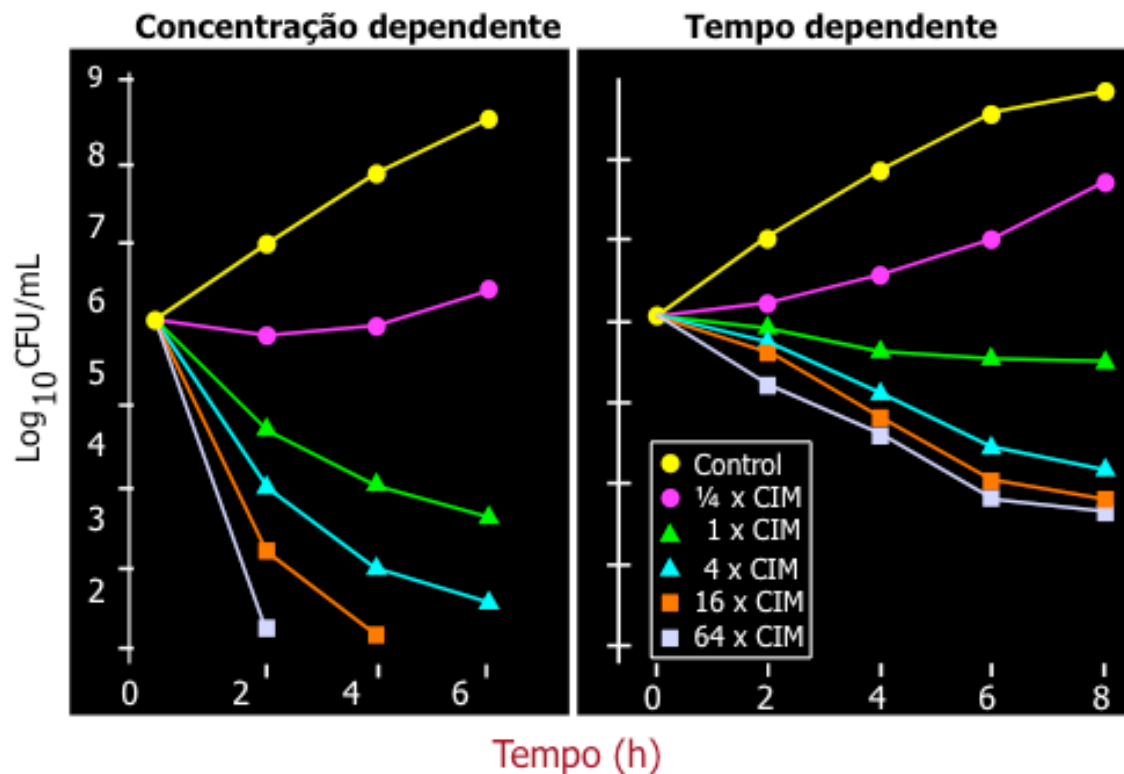


Figura 8 – Variabilidade do comportamento bactericida contra colónias de *Pseudomonas aeruginosa*. Antibióticos tempo-dependente atingem o máximo de velocidade bactericida quando a concentração é superior a um limiar relacionado com a concentração inibitória mínima (CIM); (adaptado de 6, com permissão).

Com a administração duma dose adequada de  $\beta$ -lactâmicos em PC consegue-se ter  $T > CIM$  de 100%<sup>16</sup> (figura 9). Foi demonstrado que com esta estratégia a dose total de antibiótico pode ser mais baixa, assegurando o mesmo sucesso clínico, mas com diminuição dos custos<sup>17,18</sup>.

A PC dos antibióticos  $\beta$ -lactâmicos, suas vantagens e limitações, é discutida no capítulo 6, parte I.

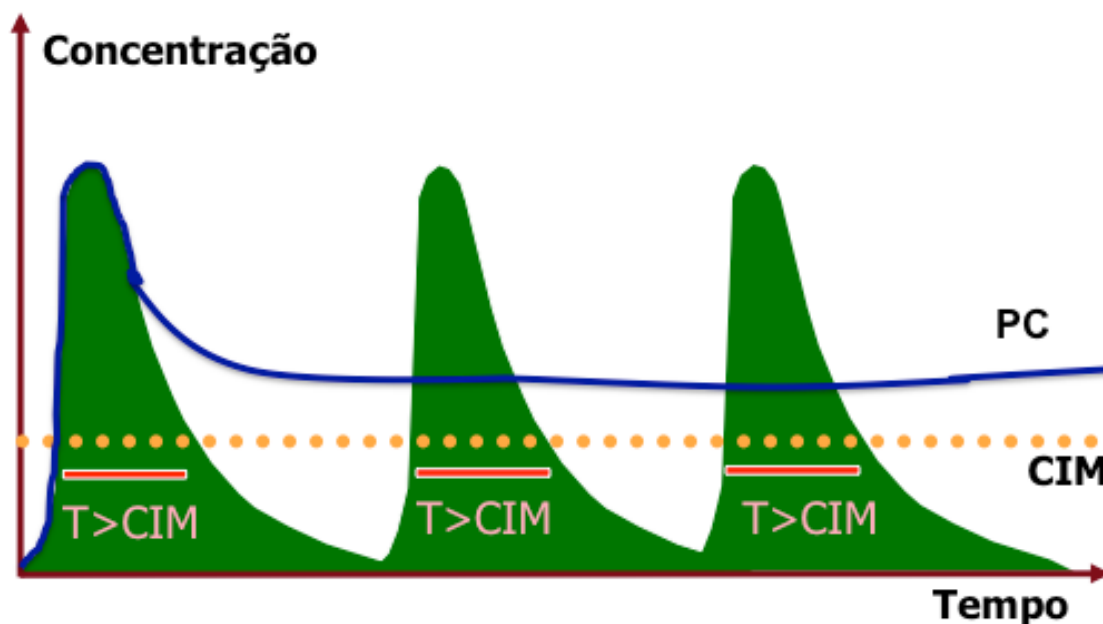


Figura 9 – Efeito da perfusão contínua (PC) de antibióticos tempo-dependentes – linha azul. Apesar da dose total e da área debaixo da curva serem iguais, o tempo em que a concentração está acima da CIM ( $T > CIM$ ) está aumentado em comparação com a dose intermitente, sendo virtualmente 100%.

#### 4. Antibióticos concentração-dependente

Os antibióticos concentração-dependente exibem atividade bactericida muito rápida, a qual aumenta de forma direta com a  $C_{max}$ <sup>4,7</sup>. A sua posologia ótima permite maximizar a quantidade de fármaco à qual a bactéria é exposta num curto espaço de tempo. Ao contrário dos antibióticos tempo-dependentes, estes apresentam caracteristicamente efeito pós-antibiótico prolongado, pelo que o intervalo de administração pode ser alargado sem que haja recorrência da multiplicação bacteriana. Inversamente, o prolongamento do tempo em que a concentração está acima da CIM não traduz qualquer efeito bactericida adicional (figura 8)<sup>4,19</sup>.

Os aminoglicosídeos constituem o paradigma dos antibióticos concentração-dependente. A sua eficácia clínica aumenta proporcionalmente com a magnitude da proporção  $C_{max}/CIM$ <sup>20</sup>. Desta forma a sua posologia deve privilegiar doses elevadas num curto espaço de tempo a intervalos alargados. Esta posologia será discutida no capítulo 6, parte II.

A maximização da  $C_{max}$  tem o benefício adicional de prolongar o próprio efeito pós-antibiótico. De facto, num modelo experimental de endocardite os autores demonstraram uma relação direta entre a proporção  $C_{max}/CIM$ , a cinética de morte bacteriana e a duração do efeito pós-antibiótico<sup>21</sup>. Também a possibilidade de aumentar o intervalo de tempo antes da administração de nova dose, resultante da maior duração do efeito pós-antibiótico, permite prolongar a fase  $\gamma$  (CI tecidular), diminuindo a toxicidade, particularmente renal<sup>22</sup>.

Alguns antibióticos exibem características intermédias entre dependência de tempo e de concentração. A sua atividade bactericida relaciona-se com a sua exposição, ou seja com a  $AUC$ <sup>22</sup>. Tal é o caso das fluoroquinolonas, cuja eficácia clínica e microbiológica aumenta progressivamente em relação com a proporção  $AUC/MIC$ , até ao valor alvo ideal de 125mg/kg/h, para bactérias Gram negativo<sup>23</sup> e de 30-40mg/kg/h para bactérias Gram positivo<sup>4</sup>.

Por estas razões, a posologia de cada antibiótico deve ser adequada ao seu perfil PK/PD de forma a que as concentrações eficazes, isto é bactericidas, sejam atingidas de forma precoce e que seja mantido um perfil concentração-tempo ideal para otimizar a eficácia de cada fármaco<sup>24,25</sup>.

## 5. Sensibilidade bacteriana

A eficácia de cada antibiótico depende da sensibilidade bacteriana, ou seja da presença de receptores para o mesmo e da atividade do complexo receptor-antibiótico. *In vitro* a medida mais usada para avaliar essa eficácia é a CIM, a concentração mínima de antibiótico capaz de prevenir a multiplicação dum inóculo bacteriano pré-definido. A concentração bactericida mínima (CBM) é a concentração mínima de antibiótico capaz de eliminar um inóculo bacteriano maior, também *in vitro*. Esta última é, no entanto, mais laboriosa de determinar. Pode haver diferenças significativas entre as duas, o que tem consequências a nível de seleção de bactérias mutantes resistentes, como se discutirá no capítulo 8.

A eficácia de cada antibiótico depende da sua concentração ao longo do tempo (representada na curva concentração-tempo) e da CIM. Quando esta última é suficientemente baixa, ou seja quando a bactéria é muito sensível ao antibiótico, quer



o  $T > CIM$  quer as relações  $AUC/CIM$  e  $C_{max}/CIM$  são geralmente adequadas e bactericidas.

Bactérias menos susceptíveis, ou seja com  $CIM$  mais elevada, ainda que dentro da faixa de sensibilidade *in vitro*, podem ser selecionadas pela exposição repetida e/ou prolongada a antibióticos<sup>26</sup>. Nessas condições, à mesma curva concentração-tempo dum antibiótico estão associados índices  $PK/PD$  mais baixos (por aumento do denominador), pelo que estas bactérias são mais difíceis de erradicar e no limite podem causar falência terapêutica. Por outro lado, quando este fenómeno de aumento da  $CIM$  se perpetua, pode aumentar a exposição bacteriana a concentrações sub-terapêuticas de antibióticos, o que promove a aquisição progressiva de resistência incluindo desrepressão genética, com aumento da expressão das bombas de efluxo<sup>27</sup>. Desta forma, fica criado o círculo vicioso de necessidade de exposição a antibióticos e aparecimento de bactérias cada vez mais resistentes. Doses de antibióticos que maximizem os seus índices  $PK/PD$  relevantes e sejam bactericidas ajudam a diminuir a incidência desse fenómeno<sup>3</sup>.

Nos doentes críticos, quando há aumento do  $V_d$  e do  $Cl$  e logo diminuição da concentração dos antibióticos, a posologia convencional pode ser insuficiente para atingir esses índices  $PK/PD$  bactericidas ideais<sup>13</sup>. Nessas condições, uma dose inicial elevada, superior à convencional, e a adequação da posologia do antibiótico às alterações da  $PK$ , de acordo com os seus índices  $PK/PD$  pode ajudar a maximizar a probabilidade de sucesso clínico e prevenir a resistência.

## 6. Modelos $PK/PD$

Para cada conjunto antibiótico, bactéria e foco existe um alvo mínimo de concentração antibiótica (de acordo com os índices  $PK/PD$  descritos) relacionado com a probabilidade máxima de resolução da infecção.

Logo para cada população pode ser feita uma estimativa da eficácia provável de cada antibiótico, tendo em atenção a sua posologia e os parâmetros  $PK$ , com a respetiva variabilidade. Com estes dados, é possível prever a curva concentração-tempo (média e intervalo de confiança) e determinar índices  $PK/PD$  para cada valor

da CIM. Tendo em atenção um alvo terapêutico identificado *a priori*, é possível calcular a probabilidade de sucesso de cada posologia do antibiótico.

Esta distribuição de probabilidades (que relaciona a posologia com a PK e a variabilidade individual), pode ser cruzada, para cada infeção, com a prevalência relativa de cada agente microbiológico e a respetiva distribuição de CIMs. Desta forma, através de modelos de cálculo de distribuição aleatória, pode ser determinada a probabilidade de eficácia terapêutica para cada infeção, em função do antibiótico e da posologia selecionada.

Estes modelos são alimentados por diferentes dados, em particular PK populacional, prevalência bacteriana para cada foco de infeção e sensibilidade dos mesmos aos antibióticos (distribuição das CIMs). O seu valor depende da qualidade e validade dos dados introduzidos e da representatividade que os mesmos tenham na população em estudo.

Usando essa metodologia, Kim e cols. calcularam a eficácia dos esquemas antibióticos propostos para o tratamento da pneumonia hospitalar, quer precoce quer tardia<sup>28</sup>. Como fontes de dados, usaram diferentes modelos de PK populacional publicados e a informação microbiológica dos Estados Unidos existente no programa de 2007 MYSTIC (*Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection*). De acordo com esta avaliação, os antibióticos que revelaram maior eficácia potencial foram a ceftazidima (posologia de 2g 8-8h (tid)), o cefepime (2g tid) e o meropenem (2g tid), todos em perfusão prolongada, de 3h<sup>29</sup>. O seu potencial de sucesso variou entre 90 e 98%.

Estes modelos ajudam a definir as estratégias de desenvolvimento antibiótico e as posologias ideais mas apresentam limitações resultantes da representatividade das suas fontes de dados. Os próprios modelos de PK são habitualmente derivados dum número reduzido de doentes, alguns com infeções ou gravidade diferente dos da população alvo, o que limita a sua reprodutibilidade, e não conseguem incorporar a variabilidade intra-individual, resultante da evolução da doença.

Outra limitação é a ausência de evidência relativa aos alvos terapêuticos PK/PD ideais, não sendo claro se devem ser diferentes nas diferentes infeções, se variam consoante a virulência do agente ou com o hospedeiro e a eficácia do seu sistema

imunitário. Por exemplo, no doente com neutropénia, o T>CIM necessário para os  $\beta$ -lactâmicos é cerca de 5% superior ao dos doentes com contagens celulares normais<sup>14,30</sup>.

Esta dificuldade foi evidenciada no estudo multicêntrico de monitorização PK/PD (*Defining Antibiotic Levels Intensive care units, DALI*)<sup>31</sup>, escassa concordância entre os alvos terapêuticos PK/PD e os resultados clínicos.

Finalmente a epidemiologia bacteriana é extremamente variável entre locais e é difícil a sua generalização a partir de bases de dados multicêntricas.

## Bibliografia

1. Bauer, L. Applied Clinical Pharmacokinetics, 2nd ed. 2008 The McGraw-Hill Companies.
2. De Paepe P, Belpaire FM, Buylaert WA. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations when treating patients with sepsis and septic shock. Clin Pharmacokinet 2002;41:1135–51.
3. Andes D, Anon J, Jacobs MR, Craig WA. Application of pharmacokinetics and pharmacodynamics to antimicrobial therapy of respiratory tract infections. Clin Lab Med. 2004;24:477–502.
4. Drusano GL. Antimicrobial pharmacodynamics: critical interactions of “bug and drug”. Nat Rev Microbiol 2004;2:289–300.
5. Ball P, Baquero F, Cars O, et al. Antibiotic therapy of community respiratory tract infections: strategies for optimal outcomes and minimized resistance emergence. J Antimicrob Chemother 2002;49:31–40.
6. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. Clin Infect Dis 1998;26:1–10.
7. Estes L. Review of pharmacokinetics and pharmacodynamics of antimicrobial agents. Mayo Clin Proc 1998;73:1114–22.
8. Turnidge JD. The pharmacodynamics of beta-lactams. Clin Infect Dis 1998;27:10–22.
9. Zhanel GG, Wiebe R, Dilay L, et al. Comparative review of the carbapenems. Drugs. 2007;67:1027–52.

10. Levison ME. Pharmacodynamics of antimicrobial drugs. *Infect Dis Clin North Am.* 2004;18:451–65.
11. Mouton JW, Dudley MN, Cars O, Derendorf H, Drusano GL. Standardization of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) terminology for anti-infective drugs: An update. *J Antimicrob Chemother* 2005;55:601–7.
12. Ariano RE, Nyhlén A, Donnelly JP, Sitar DS, Harding GKM, Zelenitsky SA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in febrile neutropenic patients with bacteremia. *Ann Pharmacother* 2005;39:32–8.
13. Pea F, Viale P. Bench-to-bedside review: Appropriate antibiotic therapy in severe sepsis and septic shock--does the dose matter? *Crit Care* 2009;13:214.
14. MacGowan AP, Bowker KE. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics. *Clin Pharmacokinet* 1998;35:391–402.
15. Drusano GL. Prevention of resistance: a goal for dose selection for antimicrobial agents. *Clin Infect Dis* 2003;36(Suppl 1):S42–50.
16. Vondracek TG. Beta-lactam antibiotics: Is continuous infusion the preferred method of administration? *Ann Pharmacother* 1995;29:415–24.
17. López E, Soy D, Teresa Miana M., Codina C, Ribas J. Algunas reflexiones acerca de la administración de antibióticos betalactámicos en infusión continua. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006;24:445–52.
18. Mouton JW, Vinks AA. Is continuous infusion of beta-lactam antibiotics worthwhile?--efficacy and pharmacokinetic considerations. *J Antimicrob Chemother* 1996;38:5–15.
19. Craig WA. Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of ??-lactams, glycopeptides, and linezolid. *Infect Dis Clin North Am.* 2003;17:479–501.
20. Nicolau DP, Freeman CD, Belliveau PP, Nightingale CH, Ross JW, Quintiliani R. Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:650–5.
21. Potel G, Chau NP, Pangon B, et al. Single daily dosing of antibiotics: Importance of in vitro killing rate, serum half-life, and protein binding. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:2085–90.
22. Drusano GL, Ambrose PG, Bhavnani SM, Bertino JS, Nafziger AN, Louie A. Back to the future: using aminoglycosides again and how to dose them optimally. *Clin Infect Dis* 2007;45:753–60.

23. Forrest A, Nix DE, Ballow CH, Goss TF, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:1073–81.
24. Hyatt JM, McKinnon PS, Zimmer GS, Schentag JJ. The importance of pharmacokinetic/pharmacodynamic surrogate markers to outcome. Focus on antibacterial agents. *Clin Pharmacokinet* 1995;28:143–60.
25. Jacobs MR. Optimisation of antimicrobial therapy using pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Clin. Microbiol Infect.* 2001;7:589–96.
26. Riou M, Carbonnelle S, Avrain L, et al. In vivo development of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from the lower respiratory tract of Intensive Care Unit patients with nosocomial pneumonia and receiving antipseudomonal therapy. *Int J Antimicrob Agents* 2010;36:513–22.
27. Tam VH, Louie A, Fritsche TR, et al. Impact of drug-exposure intensity and duration of therapy on the emergence of *Staphylococcus aureus* resistance to a quinolone antimicrobial. *J Infect Dis* 2007;195:1818–27.
28. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:388–416.
29. Kim A, Kuti JL, Nicolau DP. Probability of pharmacodynamic target attainment with standard and prolonged-infusion antibiotic regimens for empiric therapy in adults with hospital-acquired pneumonia. *Clin Ther* 2009;31:2765–78.
30. Bodey GP, Ketchel SJ, Rodriguez V. A randomized study of carbenicillin plus cefamandole or tobramycin in the treatment of febrile episodes in cancer patients. *Am J Med* 1979 67: 608-616.
31. Roberts JA, Paul SK, Akova M, et al. DALI: Defining antibiotic levels in intensive care unit patients: Are current  $\beta$ -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis* 2014;58:1072–83.

## Capítulo 4- Infecção grave e posologia antibiótica

### Resumo

*Nos doentes críticos infetados decorrem alterações fisiopatológicas com implicações na farmacocinética dos antibióticos. Estão habitualmente aumentados o Volume de Distribuição e a Clearance e diminuída a concentração dos antibióticos. No entanto as falências orgânicas levam à acumulação destes fármacos. A somar a estas alterações está o efeito das terapêuticas de substituição de órgão, em particular das técnicas dialíticas. Desta forma, a posologia na infeção grave é particularmente difícil. Uma alternativa é a determinação da concentração sérica dos antibióticos mas a mesma só está habitualmente disponível para a vancomicina e aminoglicosídeos. Neste capítulo são discutidas as alterações da farmacocinética que ocorrem na doença crítica e as suas implicações na posologia. É descrita uma revisão sistemática, realizada neste âmbito, da farmacocinética dos antibióticos  $\beta$ -lactâmicos. Esse trabalho foi publicado no Critical Care (artigo 3), sendo identificada uma acentuada variabilidade inter-individual da farmacocinética, não apenas atribuível à própria doença crítica.*

### 1. Infecção grave

A resposta do organismo à infecção grave manifesta-se por alterações inflamatórias sistémicas com libertação de mediadores de fase aguda, aumento do débito cardíaco e da permeabilidade capilar, perda do tónus vascular, alteração das características e concentração das proteínas circulantes e diminuição da perfusão capilar do território esplâncnico. Todas estas alterações contribuem para modificar os diferentes parâmetros PK dos antibióticos, em particular a absorção e  $V_d^{1,2}$ . Também a metabolização e a excreção podem estar alteradas durante a infeção, quer aumentadas pelo incremento do débito cardíaco aos órgãos responsáveis por estas funções (em particular o rim e o fígado), quando os mesmos têm a função conservada, quer, inversamente, diminuídas por isquémia e falência orgânica intercorrente<sup>3,4</sup>. Como já se referiu no capítulo 2, a PK dos diversos fármacos é influenciada de forma diferente por estas alterações, consoante sejam de baixa ou alta extração hepática.

Os diferentes estudos focados na PK dos antibióticos no doente crítico têm contribuído para 1) identificar as alterações fisiopatológicas que alteram a concentração inicial destes fármacos no doente com sépsis grave<sup>5,6</sup>, 2) caracterizar os índices PK/PD associados com a resolução do processo infeccioso<sup>7,8</sup>, 3) quantificar a adaptação da posologia nos doentes submetidos a métodos de substituição renal<sup>9</sup>, 4)

identificar métodos óptimos de administração de antibióticos para maximizar os índices PK/PD (nomeadamente a PC de  $\beta$ -lactâmicos<sup>10</sup> e a dose de intervalo alargado de aminoglicosídeos<sup>11</sup>).

Na fase precoce da sépsis grave e do choque séptico ocorrem alterações da fisiologia, com estabelecimento duma circulação hiperdinâmica, que contribui para o aumento do Vd e do Cl de todos os fármacos, com maior impacto nos que têm distribuição predominantemente extracelular (como são os antibióticos  $\beta$ -lactâmicos e aminoglicosídeos)<sup>4</sup>. Inversamente, os fármacos lipofílicos distribuem-se predominantemente no espaço intracelular, pelo que têm Vd mais elevado e logo, o impacto deste estadio hiperdinâmico na sua PK é menor.

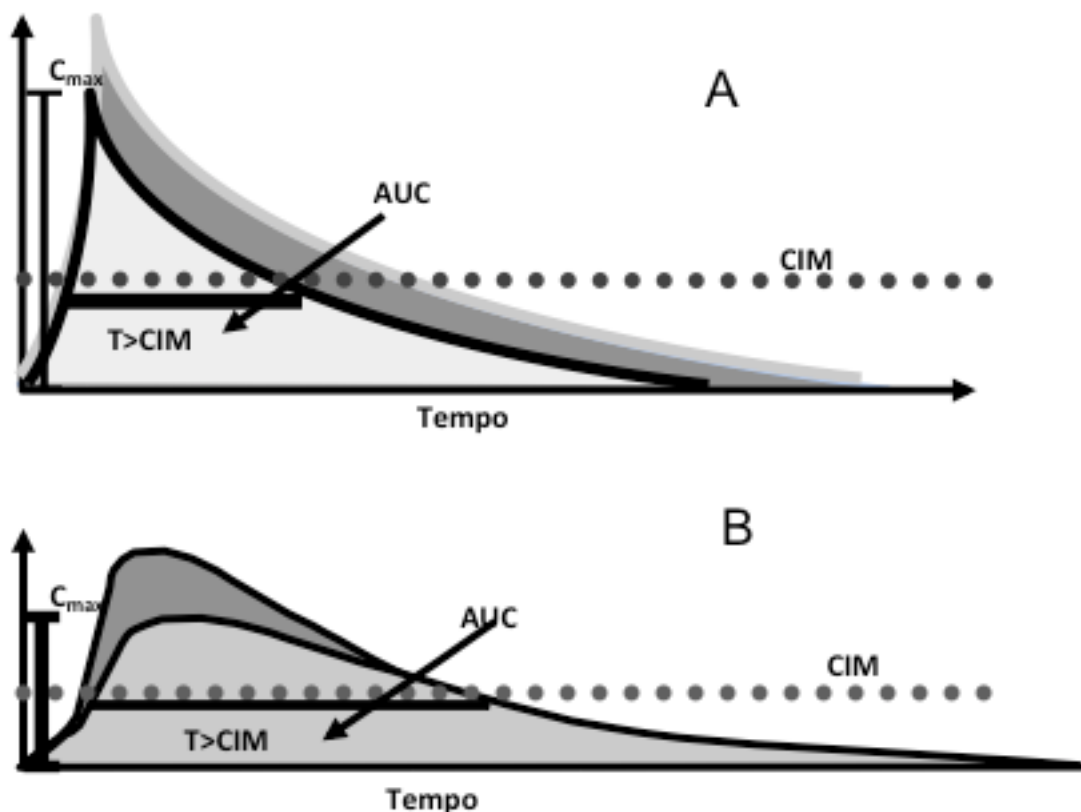


Figura 10- Representação esquemática das alterações da PK que ocorrem durante o processo agudo de infeção (cinzento mais claro). No painel A há aumento da clearance e do volume de distribuição. Quer a concentração máxima (C<sub>max</sub>), quer a semi-vida (T<sub>1/2</sub>) são menores. No painel B também há aumento do volume de distribuição (e menor C<sub>max</sub>) mas há diminuição da clearance (por falência de órgãos), com aumento da T<sub>1/2</sub>. A área debaixo da curva concentração-tempo (AUC) é maior. CIM – Concentração inibitória mínima; T- tempo

Durante a oligúria e insuficiência renal aguda existe tendência à acumulação dos diferentes fármacos com aumento do risco de toxicidade, mesmo dos que apenas têm metabolismo e excreção hepática<sup>12</sup>, pelo que a sua posologia necessita ser revista. Nestas condições, em que a variabilidade da PK é difícil de prever, a TDM pode facilitar a seleção da posologia ideal (figura 10).

É importante notar que mesmo quando há diminuição acentuada do Cl, por falência renal e/ou hepática, é frequente o Vd estar aumentado, pelo que a dose inicial de qualquer fármaco, dos antibióticos em particular, deve ser uma dose de carga igual à necessária em qualquer doente sem insuficiência orgânica<sup>13</sup>.

Este aumento do Vd dos antibióticos hidrofílicos, o qual é independente da função renal, foi evidenciado para a amicacina<sup>14</sup> e para diferentes antibióticos  $\beta$ -lactâmicos<sup>15</sup> bem como por mim para a gentamicina, num estudo descrito no capítulo 6, parte II.

A  $T_{1/2}$  nos doentes críticos é complexa, pois aumenta com o Vd e diminui com a Cl ( $T_{1/2} = Vd/(Cl \cdot \ln 2)$ ), ambos frequentemente alterados na doença crítica. De facto, como já foi referido no capítulo anterior, a Cl da generalidade dos antibióticos usados nos doentes críticos é de primeira ordem, ou seja a quantidade de fármaco eliminada é proporcional à sua concentração (inversamente relacionada com o Vd). Quando o Vd aumenta, diminui a concentração dos antibióticos e aumenta a  $T_{1/2}$ . Esta alteração da curva concentração-tempo pode ser útil quando se usam fármacos tempo-dependentes, mas pode diminuir a eficácia dos fármacos concentração-dependentes<sup>16</sup>.

Também a AUC varia inversamente com a Cl ( $AUC = dose/Cl$ )<sup>17</sup>, pelo que, quando este varia, há necessidade de ajuste de dose, quer para ser mantida a eficácia quer para prevenir acumulação e toxicidade.

Nas fases mais tardias de infeção, ocorre a resolução progressiva do processo inflamatório e hemodinâmico, com normalização do débito cardíaco e da permeabilidade vascular, o que condiciona a reversão das alterações da PK, nomeadamente o aumento do Cl e do Vd, por vezes ainda durante o próprio tempo de terapêutica antibiótica<sup>18</sup>.

O reconhecimento destas alterações e a adequação da posologia antibiótica às mudanças da PK, pode ajudar a diminuir a morbilidade e a mortalidade. De facto, a posologia convencional dum antibiótico, habitualmente determinada através de



estudos de PK numa população saudável, pode ser inadequada no doente crítico, insuficiente no doente hiperdinâmico com aumento do Vd e do Cl ou, inversamente, excessiva e potencialmente tóxica no doente em falência multi-orgânica<sup>19,20</sup>. Estes aspectos serão descritos em mais detalhe no capítulo 7.

## **2. Alterações da distribuição tecidular**

O choque séptico caracteriza-se pela hipoperfusão tecidular periférica. A diminuição da perfusão tecidular e a vasoplegia influenciam a distribuição dos fármacos nos tecidos e comprometem a sua eficácia terapêutica<sup>21</sup>. O equilíbrio de concentrações entre os diversos compartimentos está alterado pela hipoperfusão<sup>22</sup>, sendo habitualmente as concentrações tecidulares inferiores ao observado em voluntários saudáveis.

Diversos estudos têm evidenciado esta diminuição da velocidade de equilíbrio da distribuição compartimental dos antibióticos, em particular no líquido de revestimento epitelial pulmonar<sup>23,24</sup>, na pele de doentes grandes queimados<sup>25</sup> e no peritoneu<sup>26</sup>. Resultados similares foram obtidos por Joukhadar e col.<sup>5</sup>, os quais demonstraram que a concentração da piperacilina quer no plasma quer nos tecidos adiposo e muscular, quando administrada a doentes em choque séptico, é significativamente menor que a concentração atingida nesses mesmos compartimentos em voluntários saudáveis. Embora, em teoria, deva haver equilíbrio entre os diferentes compartimentos extracelulares, pois há circulação livre de líquidos entre eles, foi demonstrado que o tempo necessário para atingir esse equilíbrio está muito aumentado nos doentes com sépsis grave, podendo ser superior a 100h<sup>27</sup>.

Ainda assim, nenhum estudo demonstrou correlação evidente entre a diminuição da concentração dum antibiótico nos tecidos e a resposta à terapêutica, pelo que o significado destes achados permanece incerto.

Um aspecto particular da distribuição compartimental é a do tecido adiposo. Uma vez que este apresenta predomínio de matéria lipídica e uma percentagem de água inferior à dos outros compartimentos, apresenta apetência particular pelos fármacos lipofílicos. Logo os doentes obesos têm necessidade de doses superiores de fármacos lipofílicos pois estes acumulam-se no tecido adiposo e, logo têm Vd e T<sub>1/2</sub> muito

aumentados. A posologia dos fármacos hidrofílicos também de ser ajustada ao peso, mas tendo em atenção que a sua afinidade pelo tecido adiposo é em média de apenas 35 a 55% da do tecido muscular<sup>28</sup>.

### **3. Prescrição antibiótica no doente com falência multi-orgânica**

Como já foi referido anteriormente, a sépsis grave caracteriza-se também pela disfunção ou mesmo falência dos diversos órgãos. A posologia antibiótica é necessariamente afetada por estas, particularmente pela insuficiência renal e hepática, que condicionam alteração do seu metabolismo e Cl, facilitando a sua acumulação e toxicidade. É pois necessário adequar a posologia às novas características PK de cada antibiótico, em particular à sua Cl. Esta estratégia é complexa e bastante sujeita a erro pois os biomarcadores de falência orgânica (particularmente a Cr e a bilirrubina) facilmente subestimam a alteração do Cl de cada antibiótico.

Num estudo em que foi avaliada a concentração sérica da ceftazidima, administrada em PC<sup>29</sup>, a adaptação posológica baseada em critérios clínicos e laboratoriais (dose diária entre 1 e 6g) apenas em um terço dos doentes permitiu obter concentrações na janela terapêutica (36.9% dos doentes apresentaram concentração sub-terapêutica e 26.7% tóxica). Resultados similares foram observados em doentes sob técnica dialítica contínua: a utilização de doses elevadas para prevenção da sub-dosagem aumentou de forma significativa as concentrações potencialmente tóxicas<sup>30</sup>. Esta dificuldade foi também observada por Chapuis<sup>31</sup> com o cefepime, resultante da grande variabilidade da PK e da sua concentração de vale que se observa nos doentes críticos. Em dois doentes foram identificadas concentrações séricas extremamente elevadas, as quais se traduziram por toxicidade neurológica (inicialmente não atribuída aos  $\beta$ -lactâmicos). Consequentemente a posologia empírica é muito falível quer por sub quer por sobredosagem, o que reforça a necessidade de doseamento da concentração destes fármacos.

Regra geral, os antibióticos hidrofílicos são eliminados pelo rim, pelo que se acumulam durante a falência renal. Inversamente, a posologia dos antibióticos lipofílicos deve ser ajustada à disfunção hepática.

A posologia dos antibióticos concentração-dependente (aminoglicosídeos, fluoroquinolonas), nos quais é a  $C_{max}$  que se associa à eficácia terapêutica, deve ser ajustada pelo aumento do intervalo de tempo entre administrações (para preservar  $C_{max}$  elevada); já para os antibióticos tempo-dependente ( $\beta$ -lactâmicos) deve ser reduzida a dose mas mantido o intervalo de tempo entre administrações<sup>13</sup>.

A concentração antibiótica e o tempo de exposição são também influenciados pela utilização das técnicas de substituição de órgão, particularmente da função renal. As próprias características da técnica determinam a quantidade de fármaco eliminado, nomeadamente o tipo de filtro e respectiva área, o tipo de técnica utilizada (filtração e/ou difusão), o volume total de ultrafiltrado, a quantidade de diálise e o tempo da mesma. A contínua evolução destas tecnologias dificulta a realização de estudos de PK, pois é difícil testar todas as combinações possíveis de antibióticos e técnicas.

Existe assim escassa quantidade de informação PK sobre a posologia ideal dos diferentes antibióticos, quer durante a utilização de técnicas contínuas (hemofiltração e hemodiafiltração veno-venosa)<sup>32</sup> quer com a utilização de técnicas híbridas de depuração renal (*Slow Low Efficiency Daily Dialysis*).

As estratégias recomendadas para o cálculo da eficácia dialítica e do CI durante as técnicas contínuas de substituição renal (medida como equivalente ao CI Cr) passam por assumir um determinado valor fixo (habitualmente entre 25 e 50 mL/min)<sup>33</sup> ou por dividir a quantidade de solutos utilizados (líquido de reposição mais líquido de diálise) pelo tempo de técnica. Experimentalmente este último parâmetro é o que melhor prediz o CI dos diferentes fármacos<sup>34</sup>. Outro elemento a considerar é o coeficiente de *sieving*, que traduz a capacidade das moléculas do fármaco passarem pelo filtro de diálise. Embora haja correlação entre este e a  $F_u$ , esta relação não é uniforme, havendo divergências significativas entre o predito e o observado<sup>35</sup>.

O ajuste da posologia nas técnicas intermitentes de substituição renal é ainda mais complexa e é habitualmente inferida a partir do definido para doentes com insuficiência renal crónica. Esta estratégia tem limitações, estando associada a subdosagem e a eventual falência terapêutica<sup>36,37</sup>, pelo menos nas fases iniciais do tratamento antibiótico. Tendo em atenção o perfil de segurança favorável dos antibióticos, é recomendado, pelo menos na fase inicial da terapêutica, enquanto o doente permanecer instável, o uso da posologia convencional, igual à usada nos

doentes com função renal normal<sup>30</sup>. Esta posologia necessita ser posteriormente ajustada à evolução da função renal, pois existe frequentemente acumulação tardia, após a estabilização do doente.

O efeito da disfunção hepática é mais complexo, coexistindo numerosas interações entre fármacos e metabolitos acumulados (mais ou menos ativos). Nessas condições torna-se necessário a individualização da prescrição antibiótica para otimizar a eficácia clínica, idealmente com recurso à TDM.

Abordei esta temática num capítulo do livro - Patient Safety and Quality of Care in Intensive Care Medicine (Editores J.D. Chiche, R. Moreno, C. Putensen, A. Rhodes em nome da European Society of Critical Care Medicine (ESCCM)) de 2009, intitulado “Safety Concerns: First do no harm - Do Pharmacokinetics impact in clinical practice?” escrito a convite dos editores, no qual se discuti a influência da PK na concentração dos antibióticos, as alterações comuns que ocorrem nos doentes críticos e a influência das mesmas na sua PK. Analisei as estratégias de adequação da posologia dos diferentes antibióticos a estas alterações, de forma a maximizar a sua eficácia e minimizar o risco de toxicidade.

#### **4. Monitorização terapêutica da concentração de antibióticos**

A TDM dos antibióticos pode ajudar a obter concentrações adequadas de antibióticos e prevenir a sua sub-dosagem, bem como a sua acumulação e toxicidade. Esta é particularmente útil quando está bem definida a relação entre a concentração sérica do antibiótico e a resposta farmacológica<sup>38</sup>. No entanto, hoje em dia só está clinicamente disponível para os aminoglicosídeos e para a vancomicina.

Esta abordagem, TDM, é mais eficiente que os normogramas para ajustar a posologia da vancomicina e manter a concentração desse antibiótico na janela terapêutica desejada<sup>39</sup>. De forma similar, a seleção empírica da dose dos antibióticos  $\beta$ -lactâmicos é bastante falível<sup>29</sup>. No estudo já referido, de Aubert e col., mais de 60% dos doentes apresentaram concentração sérica da ceftazidima fora do intervalo de concentração pretendido. Resultados similares foram encontrados após a primeira

dose da piperacilina tazobactam<sup>27</sup>. Cerca de 50.4% dos doentes apresentavam concentrações sub-terapêuticas.

Nos últimos anos, tem sido lentamente introduzida a TDM dos  $\beta$ -lactâmicos nos doentes críticos<sup>40</sup>, havendo evidência que esta estratégia facilita a adequação da sua posologia e facilita a obtenção das concentrações desejadas<sup>40-42</sup>. Regra geral, a concentração inicial dos antibióticos é inferior ao pretendido, traduzindo o aumento do seu Vd. No entanto não está claramente estabelecida a relação entre as diferentes concentrações, o tempo de exposição e a eficácia terapêutica *in vivo*, como se discutirá no capítulo 6. Acresce que esta é, pelo menos presentemente, uma técnica dispendiosa e laboriosa pelo que a sua aplicação na prática clínica pode ser difícil.

Outra abordagem possível para a seleção da posologia dos antibióticos é a utilização da PK populacional. Para tal são utilizadas características clínicas e laboratoriais dos doentes facilmente disponíveis (peso, altura, idade, Cr sérica, albumina), as quais foram previamente correlacionadas (num modelo) com as variáveis PK dos diferentes fármacos<sup>43,44</sup>. Esta estratégia pode ser complementar da TDM, o que permite aferir a validade do modelo e, através duma análise Bayesiana, otimizar a posologia à situação individual<sup>39</sup>.

A PK populacional é fácil de utilizar, é menos susceptível a erros laboratoriais, pode ser ajustada ao doente através de um número reduzido de doseamentos do antibiótico (embora possa ser usada mesmo sem esse recurso). Tem como limitações a escassez de modelos disponíveis, em particular em doentes críticos, e a ausência de definição dos alvos terapêuticos para a maioria dos fármacos.

Dada a dificuldade técnica de doseamento dos  $\beta$ -lactâmicos, Delattre et al. dosearam em simultâneo, nas mesmas amostras, estes antibióticos e a amicacina. Desta forma desenvolveram fórmulas para calcular os parâmetros PK dos  $\beta$ -lactâmicos a partir dos doseamentos da amicacina, de parâmetros clínicos e laboratoriais, facilmente acessíveis<sup>45</sup>.

## 5. Estudo clínico

Tendo em atenção as limitações existentes, previamente descritas, na

caracterização da PK dos antibióticos nos doentes críticos, a existência de informação dispersa e muitas vezes obtida num número muito pequeno de doentes, foi realizada uma revisão sistemática dos estudos publicados sobre a PK dos  $\beta$ -lactâmicos nesta população.

João Gonçalves Pereira, Pedro Póvoa. Antibiotics in Intensive Care Unit – A Systematic Review of the Pharmacokinetics of  $\beta$ -Lactams. Critical Care 2011, 15:R206.

Artigo publicado no Critical Care (editor: Prof J.L.Vincent; fator de impacto 4.6) classificado como “highly accessed”. Nomeado para Faculty of 1000 (Post-Publication Peer Review) F1000 (article factor – 6)

Este estudo foi feito em 2011 com recurso ao motor de busca PubMed. Foram selecionados os artigos publicados entre Janeiro de 1966 e Dezembro de 2010. Em complemento desta estratégia, foi revista a bibliografia de todos os artigos selecionados bem como das revisões publicadas até à mesma altura referentes a esta temática, de forma a identificar o máximo número de artigos com informação sobre este tema.

No estudo foram usados os seguintes termos de busca: (‘antibiotic’ or ‘carbapenem’ or ‘penicillins’ or ‘cephalosporins’), and (‘intensive care’ or ‘critically ill’ or ‘critical care’ or ‘severe sepsis’ or ‘septic shock’), and (‘pharmacokinetics’ or ‘pharmacodynamics’). A pesquisa foi limitada a artigos publicados em língua inglesa que descrevessem as características PK de antibióticos  $\beta$ -lactâmicos em doentes sépticos críticos, quando utilizados em indivíduos infectados, com intenção terapêutica. Foram excluídos os estudos referentes a profilaxia antibiótica, casos clínicos e ensaios de PK em indivíduos sem infecção.

Nesta análise foram igualmente excluídos os estudos que avaliaram doentes a receber substituição renal pois, nestes doentes, a PK é fundamentalmente dependente da técnica de depuração e não da própria doença crítica. Para ser possível a análise conjunta dos estudos, optou-se por selecionar apenas aqueles que se referissem a 1

antibiótico que fosse estudado em pelo menos 6 publicações diferentes.

O estudo da PK centrou-se na avaliação do Vd e da Cl por serem as características PK que mais influenciam a concentração dos antibióticos e que mais alteradas estão na doença crítica.

Foram identificados 71 estudos dos quais 57 foram selecionados, de acordo com os critérios referidos acima. Estes 57 estudos abordavam as características PK *in vivo* de 6 antibióticos  $\beta$ -lactâmicos diferentes: dois carbapenemos (meropenem e imipenem), 3 cefalosporinas (ceftazidima, cefepime e ceftioxi) e uma penicilina (piperacilina-tazobactam).

A análise efetuada permitiu confirmar a ideia prévia de que o Vd e a Cl estão habitualmente duas a três vezes aumentados nos doentes críticos. No entanto, este estudo permitiu também excluir qualquer correlação entre esta variação e as características clínicas ou laboratoriais dos indivíduos doentes. A PK dos  $\beta$ -lactâmicos é largamente imprevisível nos doentes sépticos graves, tal e qual a sua curva concentração-tempo e, logo, a sua eficácia.

Esta análise também incluiu estudos que avaliaram a penetração tecidual dos  $\beta$ -lactâmicos (quer por microdialise quer através dos fluidos). Demonstrou-se que esta é também habitualmente inferior ao descrito (ou medido) em voluntários, embora nenhum estudo referisse correlação entre esta baixa concentração tecidual e a eficácia clínica. Em alguns dos trabalhos revistos foram desenvolvidos modelos de PK para calcular a probabilidade de eficácia de diferentes posologias antibióticas usadas na prática clínica, de acordo com os objetivos PK/PD (*probability of target attainment*, PTA). Para estes modelos consideraram-se as CIMs dos agentes efectivamente isolados ou, em alternativa, o limiar de sensibilidade da *Pseudomonas aeruginosa*. De acordo com esta metodologia, a perfusão prolongada e a PC dos antibióticos  $\beta$ -lactâmicos aumentaram sempre a PTA. Nenhum estudo demonstrou correlação entre a concentração sérica (ou o  $T > MIC$ ) e os resultados clínicos, quer a duração do internamento, a necessidade de ventilação invasiva ou a mortalidade.

Neste trabalho foram identificadas limitações dos estudos de PK que dificultam a sua análise e as conclusões:

1. Na generalidade dos estudos foram incluídos poucos doentes (menos de 20) e habitualmente pouco graves;
2. Muitas das infeções estudadas estavam mal documentadas, não havendo isolamento microbiológico ou, mesmo quando este existia, determinação da CIM. As CIMs reais, quando referidas, eram habitualmente inferiores às usadas nos modelos populacionais (os limiares superiores de sensibilidade);
3. Foram muitas vezes excluídos doentes com alterações ligeiras a moderadas da função renal, mesmo que não submetidos a técnicas de substituição renal, embora essa população seja largamente representativa da população crítica;
4. Os alvos PK/PD foram definidos de forma arbitrária e empírica, não sendo clara a sua correlação com os resultados clínicos. Vários estudos não referem sequer esses mesmos resultados clínicos;
5. A variabilidade da PK ao longo do tempo de terapêutica é analisada de forma pouco frequente, sendo apenas realizada uma avaliação, geralmente no início da terapêutica;
6. Na maioria dos estudos não é determinada a  $F_u$ , sendo por vezes assumida uma percentagem fixa para todos os doentes.

## **Bibliografia**

1. Gómez CMH, Cordingly JJ, Palazzo MGA. Altered pharmacokinetics of ceftazidime in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1798–802.
2. Weinbren MJ. Pharmacokinetics of antibiotics in burn patients. *J Antimicrob Chemother*. 1999;44:319–27.
3. Pinder M, Bellomo R, Lipman J. Pharmacological principles of antibiotic prescription in the critically ill. *Anaesth. Intensive Care*. 2002;30:134–44.
4. Roberts JA, Lipman J. Antibacterial dosing in intensive care: pharmacokinetics, degree of disease and pharmacodynamics of sepsis. *Clin Pharmacokinet* 2006;45:755–73.



5. Joukhadar C, Frossard M, Mayer BX, et al. Impaired target site penetration of beta-lactams may account for therapeutic failure in patients with septic shock. *Crit Care Med* 2001;29:385–91.
6. Andes D, Anon J, Jacobs MR, Craig WA. Application of pharmacokinetics and pharmacodynamics to antimicrobial therapy of respiratory tract infections. *Clin Lab Med* 2004;24:477–502.
7. Forrest A, Nix DE, Ballow CH, Goss TF, Birmingham MC, Schentag JJ. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in seriously ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:1073–81.
8. Drusano GL. Antimicrobial pharmacodynamics: critical interactions of “bug and drug”. *Nat Rev Microbiol* 2004;2:289–300.
9. Malone RS, Fish DN, Abraham E, Teitelbaum I. Pharmacokinetics of levofloxacin and ciprofloxacin during continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:2949–54.
10. Craig W, Ebert S. Continuous infusion of beta-lactam antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:2577–83.
11. Nicolau DP, Freeman CD, Belliveau PP, Nightingale CH, Ross JW, Quintiliani R. Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:650–5.
12. Heinemeyer G, Link J, Weber W, Meschede V, Roots I. Clearance of ceftriaxone in critical care patients with acute renal failure. *Intensive Care Med* 1990;16:448–53.
13. Ulldemolins M, Roberts J a, Lipman J, Rello J. Antibiotic dosing in multiple organ dysfunction syndrome. *Chest* 2011;139:1210–20.
14. Taccone FS, Laterre P, Spapen H, et al. Revisiting the loading dose of amikacin for patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care* 2010;14:R53
15. Taccone FS, Laterre P-F, Dugernier T, et al. Insufficient  $\beta$ -lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock. *Crit Care* 2010;14:R126.
16. Mehrotra R, De Gaudio R, Palazzo M. Antibiotic pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in critical illness. *Intensive Care Med*. 2004;30:2145–56.

17. Kashuba ADM, Nafziger AN, Drusano GL, Bertino JS. Optimizing aminoglycoside therapy for nosocomial pneumonia caused by gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:623–9.
18. Triginer C, Izquierdo I, Fernández R, et al. Gentamicin volume of distribution in critically ill septic patients. *Intensive Care Med* 1990;16:303–6.
19. Tang GJ, Tang JJ, Lin BS, Kong CW, Lee TY. Factors affecting gentamicin pharmacokinetics in septic patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999;43:726–30.
20. Joynt GM, Lipman J, Gomersall CD, Young RJ, Wong EL, Gin T. The pharmacokinetics of once-daily dosing of ceftriaxone in critically ill patients. 2001;47:421-9.
21. Levitt DG. The pharmacokinetics of the interstitial space in humans. *BMC Clin Pharmacol* 2003;3:3.
22. Brunner M, Pernerstorfer T, Mayer BX, Eichler HG, Müller M. Surgery and intensive care procedures affect the target site distribution of piperacillin. *Crit Care Med* 2000;28:1754–9.
23. Boselli E, Breilh D, Cannesson M, et al. Steady-state plasma and intrapulmonary concentrations of piperacillin/tazobactam 4 g/0.5 g administered to critically ill patients with severe nosocomial pneumonia. *Intensive Care Med* 2004;30:976–9.
24. Boselli E, Breilh D, Rimmelé T, et al. Plasma and lung concentrations of ceftazidime administered in continuous infusion to critically ill patients with severe nosocomial pneumonia. *Intensive Care Med* 2004;30:989–91.
25. Dalley AJ, Deans R, Lipman J, et al. Unbound cephalothin pharmacokinetics in adult burn patients are related to the elapsed time after injury. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:5303–5.
26. Li C, Kuti JL, Nightingale CH, Mansfield DL, Dana A, Nicolau DP. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin/tazobactam in patients with complicated intra-abdominal infection. 2005;56:388-95
27. Roberts JA, Roberts MS, Robertson TA, Dalley AJ, Lipman J. Piperacillin penetration into tissue of critically ill patients with sepsis--bolus versus continuous administration? *Crit Care Med* 2009;37:926–33.
28. Turnidge J. Pharmacodynamics and dosing of aminoglycosides. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 2003;17:503–28.

29. Aubert G, Carricajo A, Coudrot M, Guyomarc'h S, Auboyer C, Zeni F. Prospective determination of serum ceftazidime concentrations in intensive care units. *Ther Drug Monit* 2010;32:517–9.
30. Beumier M, Casu GS, Hites M, et al. Beta-Lactam Antibiotic Concentrations During Continuous Renal Replacement Therapy. *Crit Care* 2014;18:R105.
31. Chapuis TM, Giannoni E, Majcherczyk P a, et al. Prospective monitoring of cefepime in intensive care unit adult patients. *Crit Care* 2010;14:R51.
32. Choi G, Gomersall CD, Tian Q, Joynt GM, Li AMMY, Lipman J. Principles of antibacterial dosing in continuous renal replacement therapy. *Blood Purif* 2010;30:195–212.
33. Matzke GR, Aronoff GR, Atkinson AJ, et al. Drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease—a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2011;80:1122–37.
34. Bilgrami I, Roberts JA, Wallis SC, et al. Meropenem dosing in critically ill patients with sepsis receiving high-volume continuous venovenous hemofiltration. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:2974–8.
35. Choi G, Gomersall CD, Tian Q, Joynt GM, Freebairn R, Lipman J. Principles of antibacterial dosing in continuous renal replacement therapy. *Crit Care Med* 2009;37:2268–82.
36. Fish DN, Teitelbaum I, Abraham E. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of imipenem during continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:2421–8.
37. Seyler L, Cotton F, Taccone FS, et al. Recommended  $\beta$ -lactam regimens are inadequate in septic patients treated with continuous renal replacement therapy. *Crit Care* 2011;15:R137.
38. Bodenham A, Shelly MP, Park GR. The altered pharmacokinetics and pharmacodynamics of drugs commonly used in critically ill patients. *Clin Pharmacokinet* 1988;14:347–73.
39. Pea F, Bertolissi M, Di Silvestre A, Poz D, Giordano F, Furlanut M. TDM coupled with Bayesian forecasting should be considered an invaluable tool for optimizing vancomycin daily exposure in unstable critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents* 2002;20:326–32.

40. Roberts JA, Uildemolins M, Roberts MS, et al. Therapeutic drug monitoring of beta-lactams in critically ill patients: proof of concept. *Int J Antimicrob Agents* 2010;36:332–9.
41. Blondiaux N, Wallet F, Favory R, et al. Daily serum piperacillin monitoring is advisable in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents* 2010;35:500–3.
42. De Waele JJ, Lipman J, Akova M, et al. Risk factors for target non-attainment during empirical treatment with  $\beta$ -lactam antibiotics in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2014;40:1340-51
43. Facca B, Frame B, Triesenberg S. Population pharmacokinetics of ceftizoxime administered by continuous infusion in clinically ill adult patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:1783–7.
44. Barletta JF, Johnson SB, Nix DE, Nix LC, Erstad BL. Population pharmacokinetics of aminoglycosides in critically ill trauma patients on once-daily regimens. *J Trauma* 2000;49:869–72.
45. Delattre IK, Musuamba FT, Nyberg J, et al. Population pharmacokinetic modeling and optimal sampling strategy for Bayesian estimation of amikacin exposure in critically ill septic patients. *Ther Drug Monit* 2010;32:749–56.

## Artigo 3

Gonçalves-Pereira and Póvoa *Critical Care* 2011, **15**:R206  
<http://ccforum.com/content/15/5/R206>



### RESEARCH

### Open Access

# Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of $\beta$ -lactams

Joao Gonçalves-Pereira<sup>1,2\*</sup> and Pedro Póvoa<sup>1,2</sup>

## Abstract

**Introduction:** Several reports have shown marked heterogeneity of antibiotic pharmacokinetics (PK) in patients admitted to ICUs, which might potentially affect outcomes. Therefore, the pharmacodynamic (PD) parameter of the efficacy of  $\beta$ -lactam antibiotics, that is, the time that its concentration is above the bacteria minimal inhibitory concentration ( $T > MIC$ ), cannot be safely extrapolated from data derived from the PK of healthy volunteers.

**Methods:** We performed a full review of published studies addressing the PK of intravenous  $\beta$ -lactam antibiotics given to infected ICU patients. Study selection comprised a comprehensive bibliographic search of the PubMed database and bibliographic references in relevant reviews from January 1966 to December 2010. We selected only English-language articles reporting studies addressing  $\beta$ -lactam antibiotics that had been described in at least five previously published studies. Studies of the PK of patients undergoing renal replacement therapy were excluded.

**Results:** A total of 57 studies addressing six different  $\beta$ -lactam antibiotics (meropenem, imipenem, piperacillin, ceftazidime, cefepime and ceftazidime) were selected. Significant PK heterogeneity was noted, with a broad, more than twofold variation both of volume of distribution and of drug clearance (Cl). The correlation of antibiotic Cl with creatinine clearance was usually reported. Consequently, in ICU patients,  $\beta$ -lactam antibiotic half-life and  $T > MIC$  were virtually unpredictable, especially in those patients with normal renal function. A better PD profile was usually obtained by prolonged or even continuous infusion. Tissue penetration was also found to be compromised in critically ill patients with septic shock.

**Conclusions:** The PK of  $\beta$ -lactam antibiotics are heterogeneous and largely unpredictable in ICU patients. Consequently, the dosing of antibiotics should be supported by PK concepts, including data derived from studies of the PK of ICU patients and therapeutic drug monitoring.

**Keywords:** administration, dosage,  $\beta$ -lactam antibiotics, microdialysis, pharmacodynamics, pharmacokinetics, ICU

## Introduction

Infection and sepsis, whether community- or hospital-acquired, are important causes of morbidity and mortality in ICU patients [1,2]. Despite all of the research, sepsis therapy continues to depend on supportive management of the different organ dysfunctions and failures and on specific therapy for infection with timely and appropriate antibiotics and/or focus control.

The  $\beta$ -lactam antibiotics, because of their large antimicrobial spectrum and low toxicity, are among the first-line therapies for critically ill patients, especially

when a Gram-negative infection is suspected. However, the efficacy of antibiotics is not easily evaluated, since the clinical response is usually unnoticeable before 48 hours of therapy [3]. Moreover, the unavailability of routine therapeutic drug monitoring for the great majority of these drugs makes it difficult to distinguish clinical failure due to underdosing from lack of *in vivo* organism susceptibility.

Considerable evidence demonstrates that free drug time above bacteria minimal inhibitory concentration ( $T > MIC$ ) is the measure of drug exposure most closely linked to the ability of  $\beta$ -lactam antibiotics to kill the target bacteria [4].  $T > MIC$  is dependent on the half-life ( $T_{1/2}$ ) of  $\beta$ -lactam antibiotics and their serum concentration.

\* Correspondence: joagpster@gmail.com

<sup>1</sup>Polyvalent Intensive Care Unit, São Francisco Xavier Hospital, Estrada do Forte do Alto do Duque, 1449-005 Lisboa, Portugal  
Full list of author information is available at the end of the article



The serum concentration of an antibiotic depends on the dose delivered, its bioavailability and its volume of distribution ( $V_d$ ).  $V_d$  is a mathematical construct and refers to the size of a compartment necessary to account for the total amount of the drug, assuming that its concentration in the whole body is equal to that measured in plasma. Drugs that distribute essentially in the extracellular fluid (mainly hydrophilic) have low  $V_d$ , whilst drugs that have rapid cellular uptake (lipophilic) have high  $V_d$  [5,6].

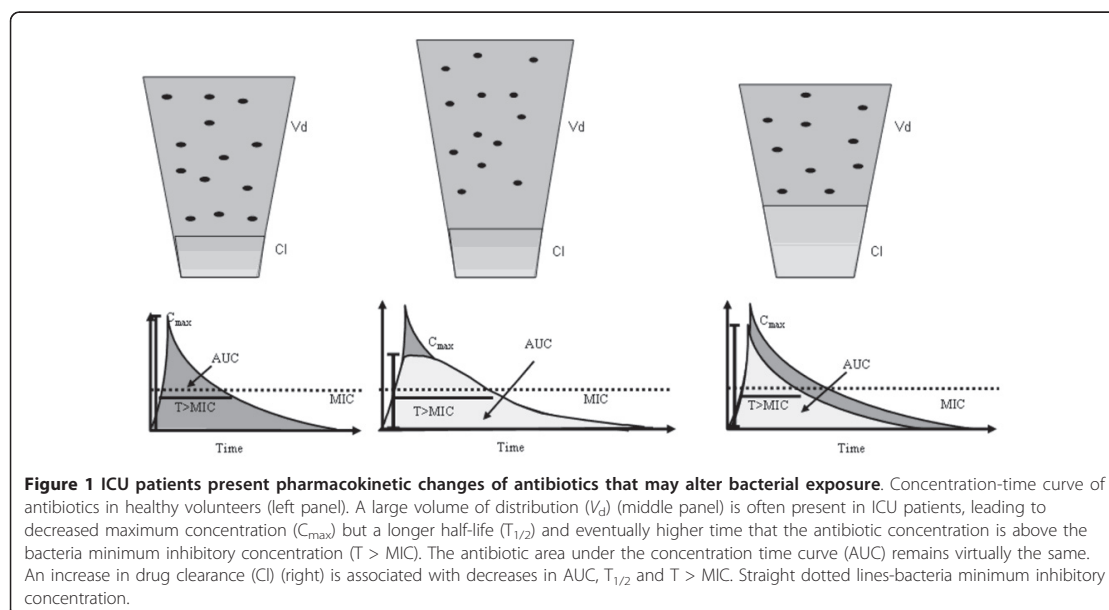
Both  $V_d$  and drug clearance (Cl) may be increased in ICU patients [7]. Therapeutic procedures, notably large-volume and blood products infusions, positive pressure ventilation, surgical procedures, capillary leak and reduction in albumin serum concentration all contribute to alter the concentration-time relationship of many drugs. A rise in the  $V_d$ , although it reduces drug concentration, might proportionally increase  $T_{1/2}$ , since  $T_{1/2} = V_d / (Cl \times 0.693)$  [7]. On the contrary, a high Cl may reduce the exposure of antibiotics to bacteria (Figure 1).

Renal Cl may be increased in septic patients because of increased renal blood flow. This has recently been shown to be a common finding in ICU patients, particularly surgical and trauma patients [8] but also septic medical patients [9]. Besides, in the study by Baptista *et al.* [9], the authors showed that commonly used formulas used to calculate glomerular filtration rate usually underestimate creatinine (Cr) Cl. Consequently, these authors recommended direct Cr Cl measurement.

Moreover in ICU patients, maldistribution of blood flow in the microcirculation [10], namely, in patients in septic shock, may further decrease the drug concentration in the infected tissue [11]. These pharmacokinetic (PK) changes are sometimes influenced by the clinical course of the infection itself [12]. Consequently, PK parameters measured in healthy volunteers may not correctly predict concentrations in septic ICU patients, particularly early in the course of a severe infection [13,14].

Ideally, individualized dosing strategies should account for the altered PK and pathogen susceptibility in each patient. Despite the fact that some studies addressed this issue, this information had not yet been aggregated. Furthermore,  $\beta$ -lactam antibiotic PK are rarely analysed outside clinical trials. Therefore, we performed a systematic review of studies that addressed the PK parameters of  $\beta$ -lactam antibiotics in ICU patients to assess the relationship between dose and schedule of  $\beta$ -lactam antibiotics and their adequacy according to pharmacodynamic (PD) end points. We also reviewed studies assessing the concentrations of  $\beta$ -lactam antibiotics in different tissues. Our primary intention was to aggregate PK information in this particular population and to contribute to the design of individualized dosing regimens of these drugs.

We also included studies that involved the development of PD models using PK of ICU patients and bacterial MICs. These techniques allow the calculation of the presumed  $T > MIC$  and therefore the percentage of patients in which the antibiotic will achieve its PD

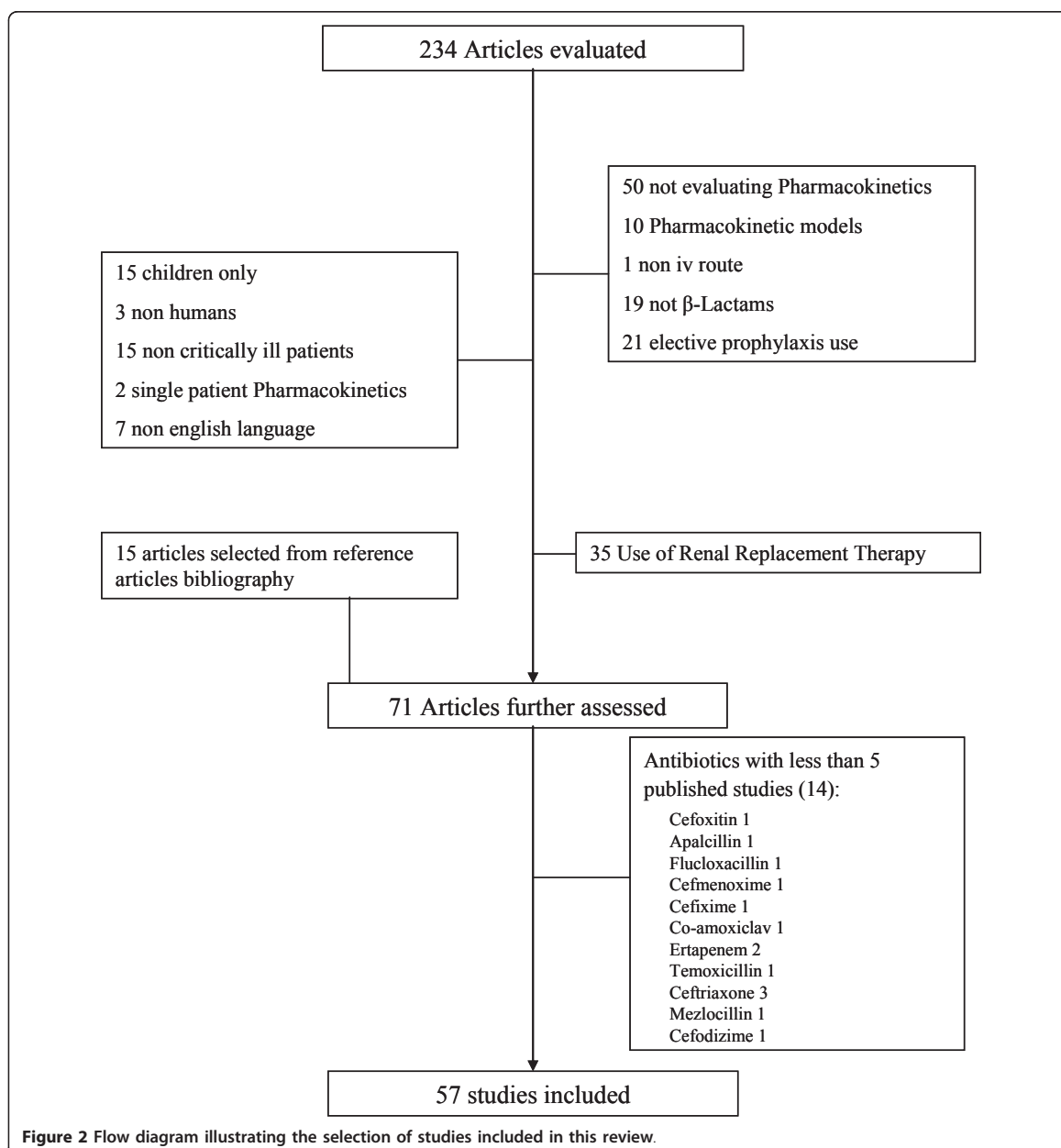


target: that is, the antibiotic's probability of target attainment (PTA) [15,16]. The cumulative fraction of response (CFR) is calculated by multiplying the PTA obtained for each MIC by the MIC distribution according to a microbiological database [16].

### Materials and methods

The data for this review were identified by a search of PubMed (January 1966 to December 2010) as well as

bibliographic references from relevant articles, including reviews on this subject and all selected studies. The search terms used were 'antibiotic' or 'carbapenem' or 'penicillins' or 'cephalosporins', and 'intensive care' or 'critically ill' or 'critical care' or 'severe sepsis' or 'septic shock', and 'pharmacokinetics' or 'pharmacodynamics'. All relevant studies in the English-language literature that described antibiotic PK in critically ill patients were assessed (Figure 2).



Only studies that described PK of antibiotics given intravenously to infected patients were selected. Studies referring to prophylactic antibiotics or to PK in patients under any type of renal replacement therapy were excluded. In fact, these studies are mainly directed to the measurement of CI during renal replacement therapy to determine the ideal antibiotic dose and therefore are not easily compared with studies addressing the intrinsic PK of ICU patients. Furthermore, a full revision of those studies has recently been published [17].

For the purpose of our systematic review, we analysed only studies of antibiotics with at least five published references. This threshold of five referenced studies was arbitrarily chosen so that we could derive more representative and consistent data on the PK of each antibiotic. The weighted mean of the  $V_d$  was calculated so that we could present a graphic representation of each analysed antibiotic (Figure 3).

## Results

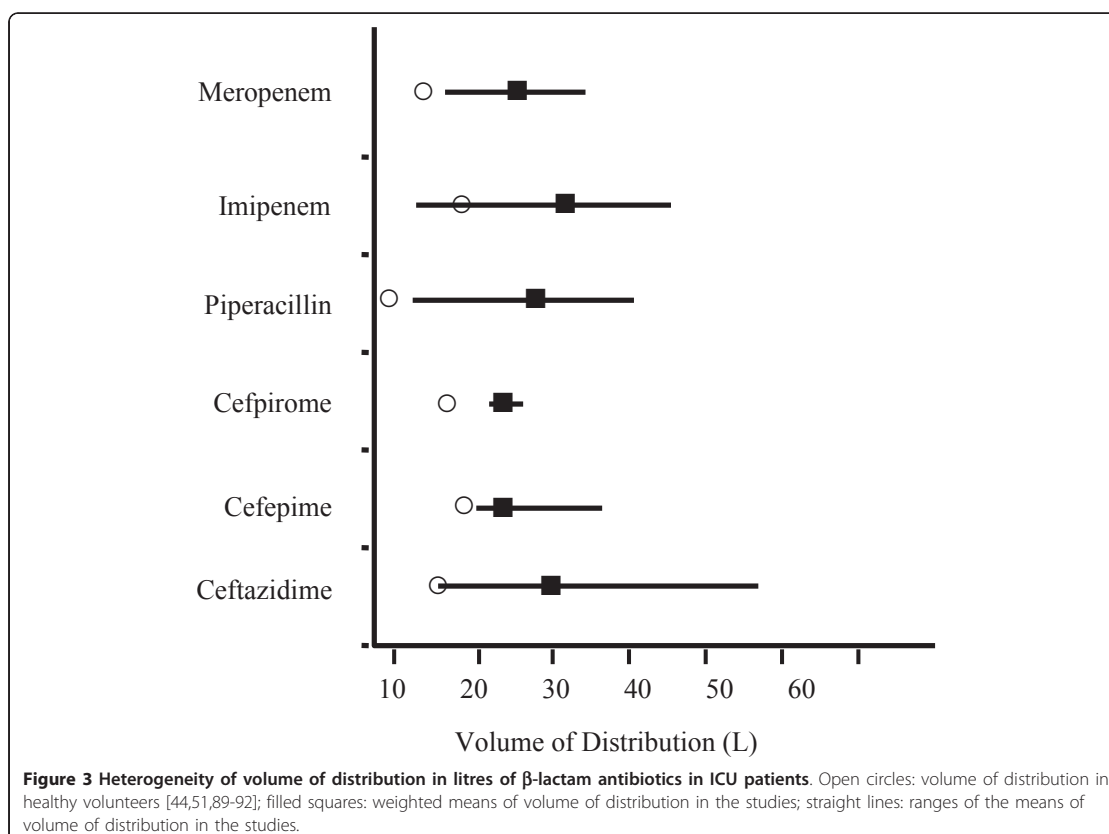
A total of 57 studies assessing an aggregate of six different  $\beta$ -lactam antibiotics were selected.

## Carbapenem

### Meropenem

Several studies have addressed meropenem PK in ICU septic patients. High  $V_d$  and CI have usually been reported, as well as a low binding fraction: < 10% [18]. Consequently, a large heterogeneity of PK parameters was found, exceeding a twofold variation (Table 1 and Figure 3). The larger reported  $V_d$ , a mean of 34.4 L, was noted on the second day of therapy in eight ventilator-associated pneumonia (VAP) patients [19] with a mean body weight of 73 kg. In a Thai VAP population ( $N = 9$ ) with a lower mean body weight (only 54.2 kg), the mean  $V_d$  was 6.0 L despite also being measured after 48 hours of therapy with meropenem [20]. This supports the hypothesis of a potential relationship between body weight and  $V_d$ .

Meropenem CI ranged from a mean of 4.7 L/hour to a mean of 15.4 L/hour and was generally found to be closely correlated to Cr Cl. In fact, in patients with severe sepsis, the six patients with the lower Cr Cl (< 50 mL/minute) had the higher  $T > MIC$  and area under the concentration time curve (AUC) (230.2 mg  $\times$  hour/L vs.





**Table 1 Pharmacokinetic parameters of  $\beta$ -lactam antibiotics<sup>a</sup>**

Antibiotic drug classes and drugs	PK parameters			Study		
	$V_d$ , L	Cl, L/hour	$T_{1/2}$ , hours	Patient demographics	Study types [93]	References
Carbapenems						
Meropenem	21.2 $\pm$ 4.7 <sup>b</sup>	11.3 $\pm$ 4 <sup>b</sup>	1.4 $\pm$ 0.4 <sup>b</sup>	N = 11 Age 63.1 years [23 to 81] Mild to severe intraabdominal sepsis	Descriptive	Lovering <i>et al.</i> , 1995 [22]
Meropenem	26.6 $\pm$ 3.2 <sup>c</sup>	9.4 $\pm$ 1.2 <sup>c</sup>	2.0	N = 15 Age 55.3 $\pm$ 14.3 years Severe sepsis	Randomized, controlled cross-over	Thalhammer <i>et al.</i> , 1999 [27]
Meropenem	34.4 $\pm$ 15.9	11 $\pm$ 4.3	0.4 $\pm$ 0.12	N = 8 Age 55 $\pm$ 8 years VAP	Descriptive	de Stoppelaar <i>et al.</i> , 2000 [19]
Meropenem	19.7 $\pm$ 5	7.3 $\pm$ 3.1	3.1 $\pm$ 1.5	N = 14 Age 73.3 $\pm$ 8.1 years Severe sepsis	Descriptive	Kitzes-Cohen <i>et al.</i> , 2002 [21]
Meropenem	16.0 $\pm$ 3.7 <sup>d</sup>	8.5 $\pm$ 3.2 <sup>d</sup>	1.4 $\pm$ 0.6 <sup>d</sup>	N = 9 Age 39.6 $\pm$ 15.7 years VAP	Not randomized, controlled cross-over	Jaruratanasirikul <i>et al.</i> , 2005 [20]
Imipenem	Imipenem 17.7 $\pm$ 4	Imipenem 7.0 $\pm$ 2.5	Imipenem 2 $\pm$ 0.3	Imipenem N = 10 Age 65 $\pm$ 19 years	Randomized, parallel controlled	Novelli <i>et al.</i> , 2005 [29]
Meropenem	Meropenem 27.1 $\pm$ 7.7	Meropenem 11.5 $\pm$ 3.1	Meropenem 2.1 $\pm$ 0.5	Meropenem N = 10 Age 67 $\pm$ 19 years Severe sepsis		
Meropenem	23.8 $\pm$ 4.9	6.7 $\pm$ 4.2	3.7 $\pm$ 1.9	N = 6 Age 65.7 $\pm$ 11.2 years Peritonitis	Descriptive	Karjagin <i>et al.</i> , 2008 [25]
Meropenem	22.7	13.6 $\pm$ 1.3	NR	N = 10 Age range 48 to 63 years Severe sepsis	Randomized, parallel controlled	Roberts <i>et al.</i> , 2009 [24]
Meropenem	Meropenem 30.1 [21.7 to 53.9] <sup>e</sup>	Meropenem 8 [5 to 10.99] <sup>e</sup>	Meropenem 2.1 [1.7 to 3.4]	Meropenem N = 16	Cross-sectional	Tacccone <i>et al.</i> , 2010 [23]
Piperacillin	Piperacillin 26.6 [20.3 to 30.1] <sup>e</sup>	Piperacillin 8.4 [5.5 to 18.1] <sup>e</sup>	Piperacillin 2.6 [1.5 to 3.8]	Piperacillin N = 27		
Ceftazidime	Ceftazidime 33.6 [25.2 to 49.7] <sup>e</sup>	Ceftazidime 3.8 [2.5 to 5.5] <sup>e</sup>	Ceftazidime 5.8 [4.1 to 7.4]	Ceftazidime N = 18		
Cefepime	Cefepime 25.2 [23.1 to 30.8] <sup>e</sup>	Cefepime 5.5 [4.6 to 8.4] <sup>e</sup>	Cefepime 3.4 [2.3 to 5.3]	Cefepime N = 19 All patients: median age 63 years Severe sepsis or septic shock		
Imipenem	31.4 $\pm$ 11.7	14.4 $\pm$ 4.5	1.6 $\pm$ 1.3	N = 10 Age 44 $\pm$ 12.2 years Severe sepsis	Descriptive	McKindley <i>et al.</i> , 1996 [34]
Imipenem	18.5	6.3 $\pm$ 0.8	2.0	N = 6 Age 63.5 $\pm$ 16.7 years Severe sepsis	Not randomized, parallel, controlled	Tegeder <i>et al.</i> , 2002 [32]
Imipenem	45.5 $\pm$ 47.2	12.1 $\pm$ 12.0	2.9 $\pm$ 1.7	N = 50 Age 45.2 $\pm$ 17 years Presumed Gram-negative sepsis	Cross-sectional	Belzberg <i>et al.</i> , 2004 [28]

**Table 1 Pharmacokinetic parameters of  $\beta$ ? $\beta$ -lactam antibiotics<sup>a</sup> (Continued)**

Imipenem	12.2 $\pm$ 9.9 <sup>f</sup>	12.3 $\pm$ 4.2	NR	N = 20 Age 60.5 years VAP	Randomized, parallel, controlled	Sakka <i>et al.</i> , 2007 [31]
Imipenem	27.2 $\pm$ 6.5	13.3 $\pm$ 5.2	1.4 $\pm$ 0.2	N = 6 Age 53.3 $\pm$ 19.9 years Severe sepsis	Not randomized, parallel, controlled	Dahyot <i>et al.</i> , 2008 [33]
Imipenem	16.7 $\pm$ 5.3 <sup>g</sup>	8.7 $\pm$ 5.3 <sup>g</sup>	1.5 $\pm$ 0.7 <sup>g</sup>	N = 9 Age 63.3 $\pm$ 14.9 years VAP	Not randomized, controlled, cross-over	Jaruratanasirikul and Sudsai, 2009 [30]
<b>Penicillins</b>						
Piperacillin	25.0 $\pm$ 17.2	23.8 $\pm$ 17.2	1.5 $\pm$ 2.1	N = 11 Age 43.6 $\pm$ 15.9 years Surgical patients	Descriptive	Shikuma <i>et al.</i> , 1990 [36]
Piperacillin	19.5 $\pm$ 3.4 <sup>b</sup>	8.4 $\pm$ 1.4 <sup>b</sup>	1.8 $\pm$ 0.3 <sup>b</sup>	N = 10 Age 37.7 $\pm$ 2.8 years Burn patients	Descriptive	Bourget <i>et al.</i> , 1996 [38]
Piperacillin	40.7 $\pm$ 8.7	8.2 $\pm$ 2	4.1 $\pm$ 1.3	N = 6 Age 64 $\pm$ 7 years Septic shock	Not randomized, parallel, controlled	Joukhadar <i>et al.</i> , 2001 [44]
Piperacillin	34.6 $\pm$ 6.8 <sup>c</sup>	11.8 $\pm$ 4.3 <sup>c</sup>	2.4 $\pm$ 1.2 <sup>c</sup>	N = 7 Age range 45 to 76 years Severe sepsis	Not randomized, controlled, cross-over	Langgartner <i>et al.</i> , 2007 [39]
Piperacillin	11.7 <sup>f</sup>	17.2	0.4	N = 13 Age 37.5 $\pm$ 19.4 years Severe sepsis	Randomized, parallel, controlled	Roberts <i>et al.</i> , 2009 [45]
<b>Cephalosporins</b>						
Cefpirome	23.6 $\pm$ 8.0	8.0 $\pm$ 3.0	2.2 $\pm$ 0.5	N = 9 Age 31 years [19 to 53] Severe sepsis	Not randomized, parallel, controlled	Jacot <i>et al.</i> , 1999 [47]
Cefpirome	26.4 $\pm$ 7.9	8.8 $\pm$ 3.4	3.1 $\pm$ 1.2	N = 12 Age 41.2 $\pm$ 19 years Severe sepsis	Descriptive	Lipman <i>et al.</i> , 2001 [48]
Cefpirome	25.9 $\pm$ 7.1	4.5 $\pm$ 0.7	3.3 $\pm$ 0.5	N = 12 Age 67.2 $\pm$ 8.1 years Severe sepsis or septic shock	Not randomized, parallel, controlled	Joukhadar <i>et al.</i> , 2002 [52]
Cefpirome	21.9 $\pm$ 4.5	4.8 $\pm$ 1.6	3.1 $\pm$ 0.9	N = 11 Age 66 $\pm$ 8 years Severe sepsis	Not randomized, parallel, controlled	Sauermann <i>et al.</i> , 2005 [51]
Cefepime	32.6 $\pm$ 17.5	7.5 $\pm$ 3.1	3.5 $\pm$ 1.1	N = 7 Age 73.7 $\pm$ 4.9 years Severe sepsis	Descriptive	Kieft <i>et al.</i> , 1993 [53]
Cefepime	21.8 $\pm$ 5.1	7.6 $\pm$ 2.0	3 $\pm$ 1.2	N = 13 Age 55 years Severe sepsis	Descriptive	Lipman <i>et al.</i> , 1999 [56]
Cefepime	36.1 $\pm$ 11.8	8.8 $\pm$ 2.4	2.8 $\pm$ 0.6	N = 12 Age 41 $\pm$ 13 years Burn patients	Descriptive	Bonapace <i>et al.</i> , 1999 [57]
Cefepime	26.0 <sup>b</sup>	9.1 $\pm$ 1.5 <sup>b</sup>	2.5 $\pm$ 0.6 <sup>b</sup>	N = 6 Age 39.8 $\pm$ 11.3 years Burn patients	Descriptive	Sampol <i>et al.</i> , 2000 [61]
Cefepime	Cefepime 19.6 $\pm$ 3.6	Cefepime 7.1 $\pm$ 3.6	Cefepime 2.9 $\pm$ 3.2	Cefepime N = 13 Age 48.2 $\pm$ 21.2 years	Cross-sectional	Conil <i>et al.</i> , 2007 [54]
Ceftazidime	Ceftazidime 28.8	Ceftazidime 7.5 $\pm$ 3.8	Ceftazidime 3.1 $\pm$ 2.1	Ceftazidime N = 17 Age 62.9 $\pm$ 22.4 years Burn patients		
Cefepime	28.7 $\pm$ 13.3 <sup>d</sup>	9.1 $\pm$ 5.6 <sup>d</sup>	4.3 $\pm$ 4.2	N = 21 Age 55.1 years (median) Nosocomial pneumonia	Cross-sectional	Chapuis <i>et al.</i> , 2010 [55]

**Table 1 Pharmacokinetic parameters of  $\beta$ ?-lactam antibiotics<sup>a</sup> (Continued)**

Ceftazidime	24.5	7.5	2.1	N = 16 Age range 18 to 70 years Pseudomonas infection	Descriptive	Rondanelli <i>et al.</i> , 1986 [64]
Ceftazidime	49.3 $\pm$ 18.2 <sup>e</sup>	15.5 $\pm$ 2.5 <sup>e</sup>	1.8 $\pm$ 0.5 <sup>e</sup>	N = 5 Age 52.3 years [21 to 69] VAP	Not randomized, controlled, cross-over	Langer <i>et al.</i> , 1991 [76]
Ceftazidime	29.5 $\pm$ 8.7	4.2 $\pm$ 1.9	6.1 $\pm$ 2.5	N = 12 Age 60 $\pm$ 13 years VAP	Not randomized, controlled, cross-over	Bressolle <i>et al.</i> , 1992 [77]
Ceftazidime	18.9 $\pm$ 9 <sup>c</sup>	5.1 <sup>c</sup>	3.5 $\pm$ 1.6 <sup>c</sup>	N = 12 Age 57 $\pm$ 12 years Suspected Gram-negative sepsis	Not randomized, controlled, cross-over	Benko <i>et al.</i> , 1996 [67]
Ceftazidime	15.0 $\pm$ 4.3	5.2 $\pm$ 2.2	1.3 $\pm$ 1.2	N = 10 Age 48 $\pm$ 15.1 years Severe sepsis	Descriptive	Young <i>et al.</i> , 1997 [65]
Ceftazidime	56.9 $\pm$ 25.9	9.1 $\pm$ 4.8	4.8 $\pm$ 1.9	N = 15 Age 59.3 $\pm$ 14.6 years Severe sepsis	Descriptive	Gómez <i>et al.</i> , 1999 [66]
Ceftazidime	22.9 [11.8 to 28.1]	2.8 [0.2 to 7.8]	7.7 [2 to 44.7]	N = 21 Age range 27 to 73 years Meliodosis	Not randomized, parallel, controlled	Angus <i>et al.</i> , 2000 [71]
Ceftazidime	25.6 $\pm$ 11.2 <sup>c</sup>	11.0 $\pm$ 5.3 <sup>c</sup>	1.7 $\pm$ 0.7 <sup>c</sup>	N = 14 Age 36.1 $\pm$ 12.8 years Gram-negative nosocomial pneumonia	Not randomized, parallel, controlled	Hanes <i>et al.</i> , 2000 [70]
Ceftazidime	19.6 [14 to 28] <sup>c, e</sup>	5.1 [2.3 to 8.9] <sup>c</sup>	4.2 [1.3 to 12.3] <sup>c</sup>	N = 6 Age 64 years [42 to 87] Surgical peritonitis	Not randomized, parallel, controlled	Buijk <i>et al.</i> , 2002 [74]

<sup>a</sup>Cl: clearance; NR: not reported; PK: pharmacokinetics; T<sub>1/2</sub>: half-life; VAP: ventilator-associated pneumonia; V<sub>d</sub>: volume of distribution. <sup>b</sup>first-day PK; <sup>c</sup>PK after bolus dosing; <sup>d</sup>PK after 1-g bolus dosing; <sup>e</sup>for 70 kg; <sup>f</sup>central compartment; <sup>g</sup>PK after 500-mg bolus dosing. Except where otherwise indicated, data are means, means  $\pm$  standard deviations or medians [interquartile ranges].

119.4 mg  $\times$  hour/L;  $P = 0.001$ ), despite a reduction in the dose administered, from 1 g every 8 h (tid) to 1 g every 12 h (bid) [21].

One study addressed the variability of individual meropenem PK between the first and fourth days of therapy in 11 surgical patients [22]. Despite an increase in Cr Cl from a mean of 63.9 to 79.1 mL/minute during the study period, meropenem V<sub>d</sub>, Cl and AUC remain unchanged. Nevertheless, in another study, by Taccone *et al.* [23], predefined targets were reached in only 75% of severe sepsis and septic shock patients after the first dose of 1 g of meropenem (Table 2), despite the inclusion of patients with acute renal failure (22%) who did not receive renal replacement therapy. These authors concluded that PK changes induced by sepsis were largely unpredictable and that none of the evaluated clinical parameters were predictive of PK adequacy: namely, age, severity, presence of shock, use of vasopressors and mechanical ventilation. Also, Roberts *et al.* [24] showed that the V<sub>d</sub> in patients with severe sepsis had great variability, both in the same patient (especially the central compartment: roughly 45%) and in different patients

(nearly 27%). In their study, despite the fact that all patients had a serum Cr < 1.36 mg/dL, the meropenem Cl variability (in the same patient and between patients) still ranged between 10% and 20%.

The time of infusion of meropenem has also been shown to influence its T > MIC. In a cross-over study of nine Thai VAP patients [20], after 48 hours of therapy, 1 g of meropenem tid in 30-minute infusions provided an adequate T > MIC in 74.7% of the patients, for a MIC of 1 mg/L. However, with a MIC of 16 mg/L, only the meropenem regimen of 2 g tid given in an extended infusion (two hours) led to a T > MIC > 40% [20].

Meropenem tissue PK have been evaluated by microdialysis in several studies (Table 3). The tissue-to-plasma meropenem mean ratio on the first day of antibiotic therapy was found to be 0.74 in the peritoneum [25] and 0.44 in subcutaneous fat [24]. The meropenem CFR was calculated for the 10 patients for whom serum levels were measured in this study according to the Mystic microbiological database [26]. The CFRs were 100% for Enterobacteriaceae and 40.6% for *Pseudomonas*

**Table 2 Pharmacodynamic targets of  $\beta$ -lactam antibiotics<sup>a</sup>**

Antibiotics	PD targets	Percentage of patients achieving targets	References
Meropenem, 1 g tid or 3 g/day CI	40% $fT > MIC$ , with $f$ assumed to be 98%. CFR according to Mystic database	PTA for MIC = 2 mg/L: bolus 100%, CI 100%  PTA for MIC = 8 mg/L: bolus 70%, CI 100% CFR for EC: bolus 100%, CI 100% CFR for PA: bolus 40.6%, CI 100%	Roberts <i>et al.</i> , 2009 [24]
Ceftazidime, 2 g	70% $T > 4 \times$ EUCAST breakpoint of PA	28%	Taccone <i>et al.</i> , 2010 [23]
Cefepime, 2 g	70% $T > 4 \times$ EUCAST breakpoint of PA	16%	
Meropenem, 1 g	40% $T > 4 \times$ EUCAST breakpoint of PA	75%	
Piperacillin/tazobactam, 4.5 g	50% $T > 4 \times$ EUCAST breakpoint of PA	44%	
Imipenem 1 g tid or 2 g/day CI	40% $fT > MIC$ , with $f$ assumed to be 80%	MIC = 2 mg/L bolus dosing 88%, CI 100%  MIC = 4 mg/L bolus 75%, CI 86%	Sakka <i>et al.</i> , 2007 [31]
Piperacillin/tazobactam 4.5 g qid or 13.5 g CI	50% $fT > MIC$ . CFR according to Mystic database	PTA for MIC = 0.25 mg/L bolus 79.2%, CI 100%  PTA for MIC = 1 mg/L bolus 60%, CI 100% CFR for 18 g/day: bolus 53.4%, CI 92.5% CFR for 13.5 g/day: bolus 40%, CI 92.4%	Roberts <i>et al.</i> , 2009 [46]
Cefpirome 2 g bid	60% $T > MIC$	PTA for MIC = 4 mg/L: bolus 60%, CI (4 g/day) 100% PTA for MIC = 16 mg/L: bolus 10%, CI (4 g/day) 50%	Lipman <i>et al.</i> , 2001 [48]
Cefpirome 2 g tid	60% $T > MIC$ plasma and tissue	PTA for MIC = 4 mg/L: plasma 100%, tissue 100%  PTA for MIC = 16 mg/L: plasma 87.5%, tissue 75%	Sauermann <i>et al.</i> , 2005 [51]
Cefpirome 2 g bid	65% $fT > MIC$ , with $f$ assumed to be 90%. CFR according to EUCAST database	CFR for EC: bolus 99.9%, CI (4 g/day) 100%  CFR for PA: bolus 56.1%, CI (4 g/day) 84.4%	Roos <i>et al.</i> , 2007 [50]
Cefepime 2 g	60% $T > MIC$ MIC = 8 mg/L (NCCLS break point of PA)	PTA with 1 g bid 45% PTA with 2 g bid 68%  PTA for MIC = 4 mg/L: 1 g bid 68%, 2 g bid 89%	Bonapace <i>et al.</i> , 1999 [57]
Cefepime 2 g	65% $fT > MIC$ , with $f$ assumed to be 90%. CFR according to Queensland Health Pathology Service	CFR for EC: 2 g bid 78.9%, CI (4 g/day) 96.9%	Roos <i>et al.</i> , 2006 [60]
Ceftazidime 1 g every 4 hours	100% $T > 4 \times MIC$ (isolated pathogens; if negative cultures 100% $T > 16$ mg/L)	CFR for PA: 2 g bid 54%, CI (4 g/day) 91.7% Ceftazidime 47.8% PTA with 1 g every 3 hours 88.2%	Conil <i>et al.</i> , 2007 [54]
Cefepime 2 g tid		Cefepime 20% PTA with 1 g every 4 hours 88.2%	
Cefepime 2 g tid	50% $fT > MIC$ , with $f$ assumed to be 85%	PTA for MIC = 8 mg/L 91.8%  PTA for MIC = 32 mg/L 50.3%	Nicasio <i>et al.</i> , 2009 [59]
Cefepime 2 g (each 12 to 36 hours)	50% $T > MIC$ MIC = 8 mg/L	First dose 67%; steady-state 44%	Chapuis <i>et al.</i> , 2010 [55]
Ceftazidime 2 g tid	100% $T > 5 \times MIC$ MIC = 8 mg/L (PA break point)	10%	Young <i>et al.</i> , 1997 [65]
Ceftazidime 2 g tid or 6 g/day CI	100% $T > 5 \times MIC$ MIC = 8 mg/L (PA break point)	PTA for CI (6 g/day) 60% Bolus 20%	Lipman <i>et al.</i> , 1999 [68]

**Table 2 Pharmacodynamic targets of  $\beta$ ? $\beta$ -lactam antibiotics<sup>a</sup> (Continued)**

Ceftazidime 1.5 g tid or 4.5 g/day CI	T > 4 × MIC plasma and peritoneum (isolated pathogens)	CI 100% Plasma: bolus dosing 100%, CI 100% Peritoneum: bolus 88%, CI 100%	Buijk <i>et al.</i> , 2002 [74]
Ceftazidime 2 to 6 g/day CI	100% T > 5 × MIC MIC = 8 mg/L (PA break point) Target concentration 40 ± 10 mg/L	35.9%	Aubert <i>et al.</i> , 2010 [72]
<b>Percentage of time on target (mean)</b>			
Meropenem 2 g tid or 3 g CI	T > MIC (isolated susceptible pathogens)	Bolus T = 100%; CI T = 100%	Thalhammer <i>et al.</i> , 1999 [27]
Meropenem 1 g tid	T > MIC (isolated pathogens)	T = 90.8%	de Stoppelaar <i>et al.</i> , 2000 [19]
Meropenem 1 g bid or 1 g tid	T > MIC (isolated pathogens)	T > 4 × MIC T = 52%	Kitzes-Cohen <i>et al.</i> , 2002 [21]
		T = 80.9% (Cr Cl > 50 mL/minute; 1 g tid)	
Imipenem 1 g tid	T > MIC (isolated sensitive [MIC ≤ 2 mg/L] pathogens)	T = 91.7% (Cr Cl < 50 mL/minute; 1 g bid)	Novelli <i>et al.</i> , 2005 [29]
		T = 100%; T > 4 × MIC T = 87.5%	
Meropenem 1 g tid	T > MIC (isolated sensitive [MIC ≤ 2 mg/L] pathogens)	T = 100%; T > 4 × MIC T = 87.5%	
Meropenem 1 g tid (bolus or 3-hour infusion) or 2 g tid (3-hour infusion)	T > MIC	For MIC = 1 mg/L: 1 g tid bolus T = 74.7%, 1 g tid 3 hours T = 93.6%, 2 g tid 3 hours T = 98.6% For MIC = 16 mg/L: 1 g tid bolus T = 28.3%, 1 g tid 3 hours T = 37.8%, 2 g tid 3 hours T = 57.9%	Jaruratanasirikul <i>et al.</i> , 2005 [20]
Meropenem 1 g tid	T > MIC	For MIC = 4 mg/L: plasma T = 87%, peritoneum T = 87%	Karjagin <i>et al.</i> , 2008 [25]
		For MIC = 16 mg/L: plasma T = 55%, peritoneum T = 43%	
Imipenem 500 mg qid (30 minutes or 2-hour infusion) or 1 g qid (2-hour infusion)	T > MIC	For MIC = 1 mg/L: 500 mg qid 30 minutes T = 64.7%, 500 mg qid 2 hours T = 76.5%, 1 g qid 2 hours T = 93.4%	Jaruratanasirikul and Sudsal, 2009 [30]
		For MIC = 4 mg/L: 500 mg qid 30 minutes T = 20.3%, 500 mg qid 2 hours T = 17.7%, 1 g qid 2 hours T = 60.3%	
Piperacillin 3 g qid or 8 g/day CI	T > MIC	For MIC = 16 mg/L: bolus dosing T = 62%, CI T = 100% For MIC = 32 mg/L: bolus T = 39%, CI T = 65%	Rafati <i>et al.</i> , 2006 [40]
Cefepime 2 g bid	T > MIC MIC = 7 mg/L (MIC <sub>90</sub> of PA)	T = 80%	Kieft <i>et al.</i> , 1993 [53]
Ceftazidime 2 g tid or 3 g/day CI	T > MIC MIC = 4 mg/L (MIC of one isolated PA)	Bolus T = 92%; CI T = 100%	Benko <i>et al.</i> , 1996 [67]
Ceftazidime 2 g tid or 60 mg/kg/day CI	T > MIC (isolated pathogens)	Bolus T = 92.9%; CI T = 100%	Hanes <i>et al.</i> , 2000 [70]

<sup>a</sup>AB: *Acinetobacter baumannii*; bid: dose every 12 hours; CFR: cumulative fraction of response; CI: continuous infusion; Cr Cl: creatinine clearance; EC: *Escherichia coli*; EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing; f: free drug fraction; KP: *Klebsiella pneumoniae*; MIC: minimal inhibitory concentration; MIC<sub>90</sub>: 90<sup>th</sup> percentile of MIC in a bacteria population; NCCLS: National Committee for Clinical Laboratory Standards; PA: *Pseudomonas aeruginosa*; PD: pharmacodynamics; PTA: probability of target attainment; qid: dose every 6 hours; SA: *Staphylococcus aureus*; T > MIC: time that antibiotic concentration is above bacteria MIC; tid: dose every 8 hours.

*aeruginosa* after bolus dosing, whilst with continuous infusion they were 100% for both bacteria, despite the use of a small daily dose (2 g/day) [27].

#### Imipenem

In ICU patients, increased  $V_d$  and CI of imipenem have also been reported (Table 1). Therefore, its  $T_{1/2}$  and T > MIC may be difficult to predict, depending on the relative changes of these two parameters. This difficulty was

shown by Belzberg *et al.* [28] in a cohort of ICU surgical and trauma patients with presumed Gram-negative sepsis. In this relatively young population (mean age 45.2 ± 17 years and mean body weight 79.7 ± 17.7 kg), 44% of patients presented trough levels lower than the intended 4 mg/L at steady state. A mean Cr Cl of 103.8 mL/minute was found, but with large variability: two patients had renal failure and nineteen patients had a Cr Cl >

**Table 3 Tissue penetration of  $\beta$ -lactams<sup>a</sup>**

Antibiotics	Samples	Patient demographics	Concentration ratios <sup>b</sup>	References
Muscle and subcutaneous tissue				
Meropenem	Microdialysis in subcutaneous tissue	N = 10 severe sepsis, 5 continuous infusion	Bolus 0.44 Continuous infusion 0.57 (day 2)	Roberts <i>et al.</i> , 2009 [24]
Imipenem	Microdialysis in muscle and subcutaneous tissue	N = 11 (6 patients) Severe sepsis	Patients  • Muscle 0.1 • Subcutaneous 0.14 Volunteers • Muscle 0.5 • Subcutaneous 0.43	Tegeder <i>et al.</i> , 2002 [32]
Imipenem	Microdialysis in muscle	N = 12 (6 patients) Severe sepsis	Patients 1 Volunteers 0.97	Dahyot <i>et al.</i> , 2008 [33]
Piperacillin	Microdialysis in muscle and subcutaneous tissue	N = 12 (6 patients) Septic shock	Patients  • Muscle 0.19 • Subcutaneous 0.1 Volunteers • Muscle 0.55 • Subcutaneous 0.31	Joukhadar <i>et al.</i> , 2001 [44]
Piperacillin	Microdialysis in subcutaneous tissue	N = 13 Severe sepsis	Bolus 0.21 Continuous infusion 0.2	Roberts <i>et al.</i> , 2009 [45]
Cefpirome	Microdialysis in muscle	N = 18 (12 patients) Severe sepsis or septic shock	Patients 0.63 Volunteers 0.83	Joukhadar <i>et al.</i> , 2002 [52]
Cefpirome	Microdialysis in subcutaneous tissue	N = 18 (11 patients) Severe sepsis	Patients 0.43 Volunteers 0.79	Sauermann <i>et al.</i> , 2005 [51]
Burned skin				
Cefepime	Biopsy of burned area	N = 6 Burn patients	Day 3 1.52 (point concentration 3 to 5 hours after dose)	Sampol <i>et al.</i> , 2000 [61]
Peritoneum				
Meropenem	Microdialysis in peritoneum	N = 6 Surgical peritonitis	0.74	Karjagin <i>et al.</i> , 2008 [25]
Ceftazidime	Peritoneal drainage	N = 18 Surgical peritonitis	Day 2 • Continuous infusion 0.56 • Bolus 0.35	Buijk <i>et al.</i> , 2002 [74]
Imipenem	ELF (bronchoscopy)	N = 8 Pneumonia	0.20 (point concentration ratio 2 hours after dose)	Muller-Serieys <i>et al.</i> , 1987 [35]
Imipenem	Bronchial secretions (tracheal aspirate)	N = 10 Trauma patients with VAP	NR	McKindley <i>et al.</i> , 1996 [34]
Piperacillin	ELF (bronchoscopy)	N = 10 VAP	0.57 (point concentration ratio 5 hours after dose)	Boselli <i>et al.</i> , 2004 [41]
Piperacillin	ELF (bronchoscopy)	N = 40 VAP	0.44 (point concentration ratio 4 hours after dose)	Boselli <i>et al.</i> , 2008 [43]
Piperacillin	Bronchial secretions (tracheal aspirate)	N = 8 VAP	0.36	Jehl <i>et al.</i> , 1994 [42]
Cefepime	ELF (bronchoscopy)	N = 20 VAP	1.04 (point concentration ratio)	Boselli <i>et al.</i> , 2003 [63]
Cefepime or ceftazidime	Bronchial secretions (tracheal aspirate)	N = 5 cefepime VAP N = 4 ceftazidime VAP	Cefepime < 0.02  Ceftazidime < 0.05	Klekner <i>et al.</i> , 2006 [62]
Ceftazidime	Bronchial secretions (tracheal aspirate)	N = 5 Pneumonia	0.12	Langer <i>et al.</i> , 1991 [76]
Ceftazidime	Bronchial secretions (tracheal aspirate)	N = 12 Nosocomial pneumonia	0.76	Bressolle <i>et al.</i> , 1992 [77]
Ceftazidime	ELF (bronchoscopy)	N = 15 VAP	0.21 (point concentration ratio at steady state)	Boselli <i>et al.</i> , 2004 [69]

<sup>a</sup>ELF: epithelial lining fluid; NR: not reported. <sup>b</sup>Mean area under the concentration time curve (AUC) tissue-to-plasma ratio unless otherwise stated.

120 mL/minute. Nevertheless, no correlation was found between PK parameters and body weight, severity of disease, blood pressure or renal function [28].

Another study compared meropenem and imipenem first-dose PK in patients with normal renal function (serum Cr < 1.5 mg/dL). Again, both  $V_d$  and Cl were significantly elevated, although more so in the meropenem group [29]. However, their  $T > \text{MIC}$  for sensitive isolated pathogens were similar. Again, there was a relationship between Cr Cl and  $T_{1/2}$ : Patients with a Cr Cl < 50 mL/minute had a significantly longer  $T_{1/2}$  for both antibiotics.

The PD efficacy of imipenem is also influenced by the dose and the time of infusion [30]. Using PK data from a cross-over steady-state study of VAP patients, Jaruratana-sirikul and Sudsai [30] showed by modelling of imipenem PD that, for a MIC of 4 mg/L, a 500-mg dose delivered every 6 hours (qid) for 30 minutes achieved a  $T > \text{MIC}$  of 64.7% and increased to 76.5% with a 2-hour infusion. However, this study excluded shock and renal failure patients (Cr Cl < 60 mL/minute). With PD modelling of PK data derived from another 20 VAP patients [31], continuous infusion led to improved PTA despite the use of lower dosages (Table 2). In this latter study, all patients had  $f_{\text{imipenem}} T > \text{MIC}$  of 100%, but three patients died.

Tissue microdialysis had been used to assess imipenem PK, but with very dissimilar results (Table 3): namely, the tissue-to-plasma ratio. This has been found to be markedly depressed in a cohort of severe critically ill patients compared to healthy volunteers (subcutaneous tissue-to-plasma 0.14 vs. 0.43 and muscle tissue-to-plasma 0.11 vs. 0.5, respectively) [32]. However, Dahyot *et al.* [33] disputed these results and found  $f_{\text{imipenem}}$  in plasma and muscle to be virtually superimposed at any time, both in patients and in healthy volunteers. Some differences exist between these two studies. In the Tegeder *et al.* study [32], the patients had lower Cr Cl (medians 32.8 mL/minute vs. 156 mL/minute) and samples were collected at steady state and not after the first dose. Moreover, Dahyot *et al.* [33] accounted only for the  $f_{\text{imipenem}}$  in plasma and found higher imipenem  $V_d$  and Cl. Different methods of calculating *in vivo* microdialysis recovery rates may also explain some of the diverse observed results. Nevertheless, low imipenem penetration ratios, as low as 0.06 [34,35], in bronchial secretions were reported in pneumonia patients (Table 3).

## Penicillins

### Piperacillin

Similarly to other  $\beta$ -lactams, piperacillin  $V_d$  and Cl have generally been found to be increased in ICU patients (Table 1). However, most studies have excluded renal failure patients.

Piperacillin Cl and trough concentrations were strongly related to Cr Cl [36-38]. Taccone *et al.* [23] showed that only 15% of patients with high Cr Cl (> 50 mL/minute) maintained piperacillin concentrations > 50% of  $T > 4 \times \text{MIC}$  after the first antibiotic dose, as opposed to 71% of patients with lower Cr Cl ( $P = 0.03$ ). In contrast, in 10 young burn patients (mean total burned area  $40.8 \pm 3.1\%$ ) with a mean Cr Cl of 119.8 mL/minute and *Pseudomonas aeruginosa* infection, the authors found a 20% increase in  $T_{1/2}$  after the first dose of antibiotic compared to the third day of therapy, which was related to a larger  $V_d$  (mean of 19.6 L vs. 16.4 L) [38]. Overall, the piperacillin AUC was similar in the two measurements (mean of 640 mg  $\times$  hour/L vs. 622 mg  $\times$  hour/L).

Piperacillin is stable for at least 24 hours at room temperature, making it a suitable choice for continuous infusion. With this strategy, higher steady-state concentrations are expected, theoretically providing a higher  $T > \text{MIC}$  even with the use of a lower daily dose [39]. A study by Rafati *et al.* [40] also supports this strategy. These authors showed that, for a MIC = 16 mg/L, the  $T > \text{MIC}$  was higher with continuous infusions (8 g/day) than with bolus dosing (3 g tid) (100% vs. 62%, respectively). However, the mortality rate was similar.

In VAP patients, piperacillin showed good penetration in bronchial secretions [41-43]. Nevertheless, its epithelial lining fluid (ELF) steady-state concentration was lower than the MIC for *Pseudomonas aeruginosa* after a 4.5-g tid dose [41]. With continuous infusion, an increase in pulmonary concentration was found, at least in the subset of patients with moderate renal failure (measured Cr Cl < 50 mL/minute), about three times higher than in the patients with normal renal function [43]. However, no relationship was found between ELF piperacillin concentration and clinical success. Similar concentrations were found in the eight patients who died or had persistent infections and in those who experienced therapeutic success [43].

Subcutaneous tissue-to-plasma ratio and PK have been assessed in microdialysis studies. In six septic shock patients (mean norepinephrine dose 0.8  $\mu\text{g/kg/minute}$ ) [44], the subcutaneous tissue-to-plasma AUC ratio was only 0.1, one-third of that measured in healthy volunteers. Peak tissue concentration was also delayed in patients (122 minutes in patients compared with 27 minutes in healthy volunteers), and  $T_{1/2}$  in tissues was nearly nine times longer. In 13 younger patients with less severe sepsis [45], the AUC tissue-to-plasma ratio was roughly 0.2. In accordance with their serum PK (as well as PK of another five patients) [46], piperacillin/tazobactam CFR was calculated to be 92.3% with continuous infusion (13.5 g/day) and 53.4% with bolus dosing (4.5 g qid, or 18 g/day). Again, no correlation was found



between tissue concentration and outcomes. Despite the low tissue concentration levels, all patients in both groups survived [45].

## Cephalosporins

### Cefpirome

Cefpirome PK studies have produced heterogeneous results. A 2-g dose was adequate in young trauma patients (Cr Cl  $\geq 50$  mL/minute) and in similar healthy volunteers. After the first dose, the mean  $T > MIC$  were 75% and 80%, respectively (with a MIC of 4 mg/L,  $P = 0.76$ ) [47]. However, in 12 similar patients, a lower  $T > MIC$  (60%) was found, which was probably related to higher cefpirome Cl [48]. After four days of therapy, the cefpirome mean PK parameters remained similar ( $T > MIC$  67% and AUC 242 mg  $\times$  hour/L vs. 306 mg  $\times$  hour/L at steady state). Further analyses [49] showed a strong correlation between Cr Cl and either cefpirome or cefepime Cl ( $r^2 = 0.81$ ). Patients with the lower range of  $T > MIC$  had a higher Cr Cl, usually above 144 mL/minute [49]. According to these measured PK data, the authors performed a simulation to demonstrate improved CFR of cefpirome given as a continuous infusion to treat *Pseudomonas aeruginosa* infection, from 56.1% to 84.4% (Table 2) [50].

Cefpirome tissue PK were evaluated on the basis of microdialysis. Sauermann *et al.* [51] found a low subcutaneous tissue concentration in patients with severe sepsis, almost half of healthy volunteers, despite a longer plasma  $T_{1/2}$  (183 minutes vs. 95 minutes;  $P < 0.05$ ). Similar results were reported by Joukhadar *et al.* [52], who found muscle-to-plasma ratios of 0.63 in patients and 0.83 in healthy volunteers (Table 3).

### Cefepime

Roughly a twofold variation of cefepime  $V_d$  has been reported in PK studies (Table 1) of severe sepsis and septic shock patients [23], elderly septic patients [53], young burn patients [54] and nosocomial pneumonia patients [55]. Cefepime Cl has also been found to be closely correlated with Cr Cl in this last listed cohort ( $r^2 = 0.77$ ) [55], in another cohort of septic patients ( $r^2 = 0.74$ ) [56] and in burn patients ( $r^2 = 0.58$ ) [57]. Therefore, patients with renal dysfunction may experience toxicity.

In 21 septic patients receiving cefepime at a dose of 2 g bid, more than twofold peak variations and roughly 40-fold trough variations were observed. Again, the cefepime Cl correlated with Cr Cl ( $r^2 = 0.77$ ). Two patients with low Cr Cl (19 and 12 mL/minute) had trough levels  $> 20$  mg/L despite dosage adjustment. They both had neurologic symptoms (namely, confusion and muscle jerks) that were not identified as toxicity but resolved promptly after drug arrest [55].

A cefepime bolus of 2 g bid was found to be insufficient to reach a high PD target after the first dose (Table 2), both in 80% of young burn patients (burn area 21.8%) with high mean Cr Cl (119.2 mL/minute) [54] and in the Taccone *et al.* study [23], in which only 16% of patients achieved the intended target.

Two other studies have evaluated cefepime PK, one of which addressed the first day of therapy for 55 nosocomial pneumonia or bacteraemia patients (67% trauma) [58] and the other of which described the status of 32 VAP patients on the second day of cefepime treatment [59]. Both studies unveiled a relationship between  $V_d$  and total body weight as well as between excretion, either elimination rate constant [59] or Cl [58], and Cr Cl. However, significant interpatient variability was again observed, with regard to both cefepime Cl (58%) and central compartment  $V_d$  (67%) [58].

A PD model was developed with this VAP population PK data: despite a 2-g tid dose, PTA  $> 90\%$  was achieved only with a MIC  $\leq 8$  mg/L [59]. In another cefepime PD model, the CFR of a 2-g bid dose, used to treat both *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*, was 78.9%. However, for *Pseudomonas aeruginosa*, CFR was only 53.6% (Table 2) and increased with either 2 g tid or continuous infusion (4 g/day or 6 g/day) to 84.9%, 91.7% and 94.8% respectively. Nevertheless, the CFR for *Acinetobacter baumannii* [60], even with a continuous infusion of 6 g/day, was only 75%, reemphasizing the importance of appropriate dosing and the potential benefit of continuous infusion against difficult-to-treat bacteria.

Also, the cefepime tissue concentration was assessed in biopsy samples collected from the skin of burn patients three to five hours after a bolus dose on day 3 of antibiotic therapy. A mean biopsy-to-plasma cefepime ratio of 1.5 (range 0.4 to 5.1) was found [61]. Klekner *et al.* [62] were unable to detect cefepime in bronchial secretions from any of the five studied patients six hours after an 80 mg/kg dose. However, using continuous infusion (4 g/day) to treat VAP patients, Boselli *et al.* [63] found, at steady state, higher and similar plasma and ELF concentrations (mean of 13.5 mg/L and 14.1 mg/L, respectively). Although different sampling methods may have influenced these differences, continuous infusion seems to prolong  $T > MIC$  in the lungs. Nevertheless, no correlation with therapeutic outcomes was reported.

### Ceftazidime

Several studies have shown ceftazidime PK heterogeneity in ICU septic patients with *Pseudomonas* infections (mostly nosocomial pneumonia) [64], severe sepsis [65,66] and burns [54]. Similarly to other  $\beta$ -lactams, the authors noted a large variation of both  $V_d$  and Cl (Table 1) and consequently significant interpatient variability in



$T_{1/2}$  and trough concentrations. Also, a correlation between CI and Cr CI was usually reported [65,66].

Continuous infusion of ceftazidime was compared with bolus dosing in five different studies [67-71]. In all, there was an increase in  $T > MIC$  with continuous infusion despite lower daily doses. However, only in severe melioidosis was this strategy associated with lower mortality (3 of 10 patients vs. 9 of 11 patients) [71]. Those patients had low Cr CI (26.6 mL/minute) and received ceftazidime dosages adjusted to their body weight (4 mg/kg/hour or 40 mg/kg tid, for a mean body weight of 49.4 kg). Ceftazidime steady-state concentration was measured in another cohort of 92 patients receiving continuous infusions [72]. Therapeutic drug monitoring was performed on the second day of therapy. The mean serum concentration was 46.9 mg/L, but again with a very wide range of serum concentrations (7.4 to 162.3 mg/L). Therefore, dosage modification was common because of low serum levels (36.9%) and high serum levels (27.2%), with the latter being associated with lower Cr CI (mean of 51 mL/minute compared with 103 mL/minute for patients with low serum levels). Similar results were shown in another large ceftazidime PK study assessing a mixed septic population with a higher mean Cr CI (123 mL/minute) [73]. The lower  $T > MIC$  was found in patients with the higher Cr CI, especially after bolus dosing (Table 2).

Continuous infusion of ceftazidime (4.5 g/day) was also associated with a higher peritoneal AUC at day 2 compared to bolus dosing (1.5 g tid) in surgical patients with peritonitis (522 mg  $\times$  hour/L vs. 316 mg  $\times$  hour/L;  $P = 0.01$ ) [74], despite similar serum AUC (and Cr CI  $> 30$  mL/minute). Therefore, although serum  $T > 4 \times MIC$  was  $> 90\%$  in all patients, peritoneal  $T > 4 \times MIC$  was still  $> 90\%$  with continuous infusion but only 44% with bolus dosing. Nevertheless, no difference in mortality was noted (25% vs. 33%;  $P = 1.0$ ). A PD model of ceftazidime in ICU patients also showed higher PTA with continuous infusion (100% for  $MIC \leq 8$  mg/L) than with bolus dosing [75].

Ceftazidime concentration in bronchial secretions was measured in four studies of VAP patients. Very low concentrations,  $< 0.5$  mg/L and  $< 0.3$  mg/L, were found in two of them [62,76]. Bressole *et al.* [77] found a higher ratio between bronchial secretions and plasma concentration (0.76) in patients infected after abdominal surgery. A longer  $T_{1/2}$  (6.1 hours) and a lower CI (4.2 L/hour) may explain some of these differences. With continuous infusion, a ratio of 0.21 between ELF and serum was observed [69].

## Discussion

In our systematic review, we have aggregated information from 57 prospective studies related to the PK of  $\beta$ -

lactam antibiotics, which are among the most often agents used to treat sepsis in ICU patients [78]. Overall, an increased  $V_d$  of all the studied antibiotics was reported (Figure 3), which was related to total body weight [58,73], but with significant variability. Drug CI was also increased and usually related to Cr CI. Those changes were largely unpredictable, with important interpatient variability. However, the higher CI values were noted in studies that excluded patients with renal dysfunction, a common strategy, which may limit the interpretation of the data reported.

Therapeutic drug monitoring was rarely performed. In addition, data on the daily variation of PK parameters in ICU patients, as well as the ideal frequency of this monitoring, are currently limited. Nevertheless, two of the reviewed studies [55,72] showed that inadequate dosing may be common in this population and may jeopardize  $\beta$ -lactam antibiotics efficacy or even lead to toxicity [79]. Roberts *et al.* [80] measured piperacillin/tazobactam concentrations and found that 50.4% of patients first measurement were low. The clinical efficacy of using drug levels to achieve adequate concentrations had never been properly evaluated. In a recent study, PD modelling was used to empirically treat 94 VAP in critically ill patients at high risk of infection with antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa* [81]. A three-hour infusion regimen of either cefepime or meropenem at a high dosage (2 g tid) was initiated, followed by both antibiotic and dose de-escalation whenever bacteria with a low MIC were identified. The infection-related mortality decreased from 21.6% to 8.5% ( $P = 0.029$ ).

The PD targets of  $\beta$ -lactam antibiotics may be different in patients with severe bacterial infections. McKinnon *et al.* [82] evaluated ceftazidime and cefepime PD by using PK data from previous clinical trials [83]. Maintaining a  $T > MIC$  as high as 100% was associated with a significantly greater clinical cure and bacteriologic eradication than a shorter time (ceftazidime: 82% vs. 33%,  $P = 0.002$ ; cefepime: 97% vs. 44%,  $P = 0.001$ ). Also, in a febrile neutropenia population of 60 patients treated with meropenem, a calculated  $T > MIC$  of 83% was found in responders, whilst those with a poor clinical response had a  $T > MIC$  of only 60% [84]. It has also been suggested that, at least in vivo, maximum killing of bacteria is achieved at higher concentrations, four to five times MIC [85], accounting for antibiotic penetration in infected tissues. As such, concentrations of  $\beta$ -lactam antibiotics may need to be maintained well above the MIC for extended periods, especially in patients with life-threatening infections. Accordingly, different PD targets have been proposed in the different studies addressing ICU patients, which sometimes make their comparison difficult.

An improved PD profile of  $\beta$ -lactams may be obtained by promoting a longer exposure with more frequent dosing, extended infusions or continuous infusions [86,87]. Several of the studies that we reviewed reported PD benefits of continuous infusions (even using small daily doses) (Table 2). Also, PD modelling tends to support this strategy. Nevertheless, almost none of the studies addressed reported a decrease in mortality. In addition, a recently published meta-analysis of 14 prospective studies did not show a significant benefit of using this strategy (odds ratio 1.00, 95% confidence interval 0.48 to 2.06;  $P = 1.00$ ) [88].

An increasing number of studies have addressed  $\beta$ -lactam antibiotic tissue concentration. Despite the theoretical advantage of analysing the drug concentration at the site of infection, there are no data to support a relationship between these concentrations and outcomes. Furthermore, there are still controversial issues involved in interpreting these data, namely, microdialysis [32,33]. Therefore, we think that, at present, no recommendation can be made regarding antibiotic tissue PK.

## Conclusions

The PK of  $\beta$ -lactam antibiotics are significantly changed in septic ICU patients. Dosage and schedule regimens based on data from healthy volunteers may be misleading. Therapeutic drug monitoring and PD modelling according to measured PK previously showed promising results. Continuous infusion, although theoretically useful, has not been shown to lead to improved outcomes. The clinical significance of tissue PK monitoring remains to be determined.

## Key messages

- Among ICU patients, the PK of  $\beta$ -lactam antibiotics are markedly unpredictable.
- A large volume of distribution is commonly observed in ICU patients and contributes to a lower antibiotic concentration, but also to a greater exposure time.
- An increased glomerular filtration rate is usually associated with a short half-life of  $\beta$ -lactam antibiotics, whilst renal failure is associated with a greater exposure and increased risk of accumulation.
- Continuous infusion of  $\beta$ -lactam antibiotics commonly increases the time that the antibiotic concentration exceeds its MIC and may therefore increase efficacy.
- Therapeutic drug monitoring of  $\beta$ -lactam antibiotic concentration may help to improve its efficacy and prevent toxicity, but currently is unavailable in most clinical settings.

## Abbreviations

AUC: area under the concentration time curve; bid: dose every 12 hours; CFR: cumulative fraction of response; Cl: drug clearance; Cr Cl: creatinine clearance; ELF: epithelial lining fluid;  $f$ : free drug fraction;  $K_{el}$ : elimination rate constant; MIC: minimum inhibitory concentration; MIC<sub>90</sub>: 90<sup>th</sup> percentile of MIC in a bacteria population; PD: pharmacodynamics; PK: pharmacokinetics; PTA: probability of target attainment; qid: dose every six hours;  $T_{1/2}$ : half-life; tid: dose every eight hours;  $T > MIC$ : antibiotic concentration time over bacteria MIC; VAP: ventilator-associated pneumonia;  $V_d$ : volume of distribution.

## Author details

<sup>1</sup>Polyvalent Intensive Care Unit, São Francisco Xavier Hospital, Estrada do Forte do Alto do Duque, 1449-005 Lisboa, Portugal. <sup>2</sup>CEDOC, Faculty of Medical Sciences, New University of Lisbon, Campo dos Mártires da Pátria, 130, 1169-056 Lisboa, Portugal.

## Authors' contributions

Both JGP and PP searched the literature, analysed the data and wrote the manuscript. Both authors read and approved the final manuscript for publication.

## Competing interests

JGP has received honoraria from and served as an advisor for Pfizer, AstraZeneca, Gilead Sciences Inc., Abbott Laboratories, Wyeth Lederle, Janssen-Cilag and Merck Sharp & Dohme Corp. JGP also has received an unrestricted research grant from AstraZeneca. PP has received honoraria from and served as an advisor for AstraZeneca, Ely Lilly and Co., Gilead Sciences Inc., Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme Corp., Novartis and Pfizer Inc.

Received: 30 May 2011 Revised: 28 June 2011

Accepted: 13 September 2011 Published: 13 September 2011

## References

1. Brun-Buisson C: The epidemiology of the systemic inflammatory response. *Intensive Care Med* 2000, **26**(Suppl 1):S64-S74.
2. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, Moreno R, Lipman J, Gomersall C, Sakr Y, EPIC II Group of Investigators: International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009, **302**:2323-2329.
3. Póvoa P: Serum markers in community-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Infect Dis* 2008, **21**:157-162.
4. Craig WA: Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of  $\beta$ -lactams, glycopeptides, and linezolid. *Infect Dis Clin North Am* 2003, **17**:479-501.
5. Estes L: Review of pharmacokinetics and pharmacodynamics of antimicrobial agents. *Mayo Clin Proc* 1998, **73**:1114-1122.
6. Pea F, Viale P, Furlanut M: Antimicrobial therapy in critically ill patients: a review of pathophysiological conditions responsible for altered disposition and pharmacokinetic variability. *Clin Pharmacokinet* 2005, **44**:1009-1034.
7. Mehrotra R, De Gaudio R, Palazzo M: Antibiotic pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in critical illness. *Intensive Care Med* 2004, **30**:2145-2156.
8. Fuster-Lluch O, Gerónimo-Pardo M, Peyró-García R, Lizán-García M: Glomerular hyperfiltration and albuminuria in critically ill patients. *Anaesth Intensive Care* 2008, **36**:674-680.
9. Baptista JP, Udy AA, Sousa E, Pimentel J, Wang L, Roberts JA, Lipman J: A comparison of estimates of glomerular filtration in critically ill patients with augmented renal clearance. *Crit Care* 2011, **15**:R139.
10. Verdant C, De Backer D: How monitoring of the microcirculation may help us at the bedside. *Curr Opin Crit Care* 2005, **11**:240-244.
11. Levitt DG: The pharmacokinetics of the interstitial space in humans. *BMC Clin Pharmacol* 2003, **3**:3.
12. Triginer C, Izquierdo I, Fernandez R, Rello J, Torrent J, Benito S, Net A: Gentamicin volume of distribution in critically ill septic patients. *Intensive Care Med* 1990, **16**:303-306.
13. Hansen M, Christrup LL, Jarlov JO, Kampmann JP, Bonde J: Gentamicin dosing in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001, **45**:734-740.

14. Roberts JA, Lipman J: **Antibacterial dosing in intensive care: pharmacokinetics, degree of disease and pharmacodynamics of sepsis.** *Clin Pharmacokinet* 2006, **45**:755-773.
15. Drusano GL: **Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antimicrobials.** *Clin Infect Dis* 2007, **45**(Suppl 1):S89-S95.
16. Mouton JW: **Impact of pharmacodynamics on breakpoint selection for susceptibility testing.** *Infect Dis Clin North Am* 2003, **17**:579-598.
17. Choi G, Gomersall CD, Tian Q, Joynt GM, Li AM, Lipman J: **Principles of antibacterial dosing in continuous renal replacement therapy.** *Blood Purif* 2010, **30**:195-212.
18. Shah PM: **Parenteral carbapenems.** *Clin Microbiol Infect* 2008, **14**:175-180.
19. de Stoppelaar F, Stolk L, van Tiel F, Beysens A, van der Geest S, de Leeuw P: **Meropenem pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with ventilator-associated pneumonia.** *J Antimicrob Chemother* 2000, **46**:150-151.
20. Jaruratanasirikul S, Sriwiriyan S, Punyo J: **Comparison of the pharmacodynamics of meropenem in patients with ventilator-associated pneumonia following administration by 3-hour infusion or bolus injection.** *Antimicrob Agents Chemother* 2005, **49**:1337-1339.
21. Kitzes-Cohen R, Farin D, Piva G, De Myttenaere-Bursztejn SA: **Pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in critically ill patients.** *Int J Antimicrob Agents* 2002, **19**:105-110.
22. Lovering AM, Vickery CJ, Watkin DS, Leaper D, McMullin CM, White LO, Reeves DS, MacGowan AP: **The pharmacokinetics of meropenem in surgical patients with moderate or severe infections.** *J Antimicrob Chemother* 1995, **36**:165-172.
23. Taccone FS, Laterre PF, Dugernier T, Spapen H, Delattre I, Witebolle X, De Backer D, Layeux B, Wallemacq P, Vincent JL, Jacobs F: **Insufficient  $\beta$ -lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock.** *Crit Care* 2010, **14**:R126.
24. Roberts JA, Kirkpatrick CM, Roberts MS, Robertson TA, Dalley AJ, Lipman J: **Meropenem dosing in critically ill patients with sepsis and without renal dysfunction: intermittent bolus versus continuous administration? Monte Carlo dosing simulations and subcutaneous tissue distribution.** *J Antimicrob Chemother* 2009, **64**:142-150.
25. Karjagin J, Lefevre S, Oselin K, Kipper K, Marchand S, Tikkerber A, Starkopf J, Couet W, Sawchuk RJ: **Pharmacokinetics of meropenem determined by microdialysis in the peritoneal fluid of patients with severe peritonitis associated with septic shock.** *Clin Pharmacol Ther* 2008, **83**:452-459.
26. Rhomberg PR, Jones RN: **Contemporary activity of meropenem and comparator broad-spectrum agents: MYSTIC program report from the United States component (2005).** *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007, **57**:207-215.
27. Thalhammer F, Traunmüller F, El Menyawi I, Frass M, Hollenstein UM, Locker GJ, Stoiser B, Staudinger T, Thalhammer-Scherrer R, Burgmann H: **Continuous infusion versus intermittent administration of meropenem in critically ill patients.** *J Antimicrob Chemother* 1999, **43**:523-527.
28. Belzberg H, Zhu J, Cornwell EE, Murray JA, Sava J, Salim A, Velmahos GC, Gill MA: **Imipenem levels are not predictable in the critically ill patient.** *J Trauma* 2004, **56**:111-117.
29. Novelli A, Adembri C, Livi P, Fallani S, Mazzei T, De Gaudio AR: **Pharmacokinetic evaluation of meropenem and imipenem in critically ill patients with sepsis.** *Clin Pharmacokinet* 2005, **44**:539-549.
30. Jaruratanasirikul S, Sudsai T: **Comparison of the pharmacodynamics of imipenem in patients with ventilator-associated pneumonia following administration by 2 or 0.5 h infusion.** *J Antimicrob Chemother* 2009, **63**:560-563.
31. Sakka SG, Glauner AK, Bullita JB, Kinzig-Schippers M, Pfister W, Drusano GL, Sörgel F: **Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of continuous versus short-term infusion of imipenem-cilastatin in critically ill patients in a randomized, controlled trial.** *Antimicrob Agents Chemother* 2007, **51**:3304-3310.
32. Tegeder I, Schmidtke A, Bräutigam L, Kirschbaum A, Geisslinger G, Lötsch J: **Tissue distribution of imipenem in critically ill patients.** *Clin Pharmacol Ther* 2002, **71**:325-333.
33. Dahyot C, Marchand S, Bodin M, Debeane B, Mimoz O, Couet W: **Application of basic pharmacokinetic concepts to analysis of microdialysis data: illustration with imipenem muscle distribution.** *Clin Pharmacokinet* 2008, **47**:181-189.
34. McKindley DS, Boucher BA, Hess MM, Croce MA, Fabian TC: **Pharmacokinetics of aztreonam and imipenem in critically ill patients with pneumonia.** *Pharmacotherapy* 1996, **16**:924-931.
35. Muller-Seriesys C, Bergogne-Berezin E, Rowan C, Dombret MC: **Imipenem penetration into bronchial secretions.** *J Antimicrob Chemother* 1987, **20**:618-619.
36. Shikuma LR, Ackerman BH, Weaver RH, Solem LD, Strate RG, Cerra FB, Zaske DE: **Effects of treatment and the metabolic response to injury on drug clearance: a prospective study with piperacillin.** *Crit Care Med* 1990, **18**:37-41.
37. Conil JM, Georges B, Mimoz O, Dieye E, Ruiz S, Cougot P, Samii K, Houin G, Saivin S: **Influence of renal function on trough serum concentrations of piperacillin in intensive care unit patients.** *Intensive Care Med* 2006, **32**:2063-2066.
38. Bourget P, Lesne-Hulin A, Le Reveillé R, Le Bever H, Carsin H: **Clinical pharmacokinetics of piperacillin-tazobactam combination in patients with major burns and signs of infection.** *Antimicrob Agents Chemother* 1996, **40**:139-145.
39. Langgartner J, Lehn N, Glück T, Herzig H, Kees F: **Comparison of the pharmacokinetics of piperacillin and sulbactam during intermittent and continuous intravenous infusion.** *Chemotherapy* 2007, **53**:370-377.
40. Rafati MR, Rouini MR, Mojtahedzadeh M, Najafi A, Tavakoli H, Gholami K, Fazeli MR: **Clinical efficacy of continuous infusion of piperacillin compared with intermittent dosing in septic critically ill patients.** *Int J Antimicrob Agents* 2006, **28**:122-127.
41. Boselli E, Breilh D, Cannesson M, Xuereb F, Rimmelé T, Chassard D, Saux MC, Allaouchiche B: **Steady-state plasma and intrapulmonary concentrations of piperacillin/tazobactam 4 g/0.5 g administered to critically ill patients with severe nosocomial pneumonia.** *Intensive Care Med* 2004, **30**:976-979.
42. Jehl F, Muller-Seriesys C, de Larminat V, Monteil H, Bergogne-Berezin E: **Penetration of piperacillin-tazobactam into bronchial secretions after multiple doses to intensive care patients.** *Antimicrob Agents Chemother* 1994, **38**:2780-2784.
43. Boselli E, Breilh D, Rimmelé T, Guillaume C, Xuereb F, Saux MC, Bouvet L, Chassard D, Allaouchiche B: **Alveolar concentrations of piperacillin/tazobactam administered in continuous infusion to patients with ventilator-associated pneumonia.** *Crit Care Med* 2008, **36**:1500-1506.
44. Joukhadar C, Frossard M, Mayer BX, Brunner M, Klein N, Siostrzonek P, Eichler HG, Müller M: **Impaired target site penetration of  $\beta$ -lactams may account for therapeutic failure in patients with septic shock.** *Crit Care Med* 2001, **29**:385-391.
45. Roberts JA, Roberts MS, Robertson TA, Dalley AJ, Lipman J: **Piperacillin penetration into tissue of critically ill patients with sepsis: bolus versus continuous administration?** *Crit Care Med* 2009, **37**:926-933.
46. Roberts JA, Kirkpatrick CM, Roberts MS, Dalley AJ, Lipman J: **First-dose and steady-state population pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin by continuous or intermittent dosing in critically ill patients with sepsis.** *Int J Antimicrob Agents* 2009, **35**:156-163.
47. Jacolot A, Incagnoli P, Edouard AR, Tod M, Petitjean O, Samii K, Mimoz O: **Pharmacokinetics of ceftiofime during the posttraumatic systemic inflammatory response syndrome.** *Intensive Care Med* 1999, **25**:486-491.
48. Lipman J, Wallis SC, Rickard CM, Fraenkel D: **Low ceftiofime levels during twice daily dosing in critically ill septic patients: pharmacokinetic modelling calls for more frequent dosing.** *Intensive Care Med* 2001, **27**:363-370.
49. Lipman J, Wallis SC, Boots RJ: **Cefepime versus ceftiofime: the importance of creatinine clearance.** *Anesth Analg* 2003, **97**:1149-1154.
50. Roos JF, Lipman J, Kirkpatrick CM: **Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of ceftiofime in critically ill patients against Gram-negative bacteria.** *Intensive Care Med* 2007, **33**:781-788.
51. Sauermann R, Delle-Karth G, Marsik C, Steiner I, Zeitlinger M, Mayer-Helm BX, Georgopoulos A, Müller M, Joukhadar C: **Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ceftiofime in subcutaneous adipose tissue of septic patients.** *Antimicrob Agents Chemother* 2005, **49**:650-655.
52. Joukhadar C, Klein N, Mayer BX, Kreischitz N, Delle-Karth G, Palkovits P, Heinz G, Müller M: **Plasma and tissue pharmacokinetics of ceftiofime in patients with sepsis.** *Crit Care Med* 2002, **30**:1478-1482.
53. Kieft H, Hoepelman AI, Knupp CA, van Dijk A, Branger JM, Struyvenberg A, Verhoef J: **Pharmacokinetics of cefepime in patients with the sepsis syndrome.** *J Antimicrob Chemother* 1993, **32**(Suppl B):117-122.

54. Conil JM, Georges B, Lavit M, Seguin T, Tack I, Samii K, Chabanon G, Houin G, Saivin S: **Pharmacokinetics of ceftazidime and cefepime in burn patients: the importance of age and creatinine clearance.** *Int J Clin Pharmacol Ther* 2007, **45**:529-538.
55. Chapuis TM, Giannoni E, Majcherczyk PA, Chiolerio R, Schaller MD, Berger MM, Bolay S, Décosterd LA, Bugnon D, Moreillon P: **Prospective monitoring of cefepime in intensive care unit adult patients.** *Crit Care* 2010, **14**:R51.
56. Lipman J, Wallis SC, Rickard C: **Low plasma cefepime levels in critically ill septic patients: pharmacokinetic modeling indicates improved troughs with revised dosing.** *Antimicrob Agents Chemother* 1999, **43**:2559-2561.
57. Bonapace CR, White RL, Friedrich LV, Norcross ED, Bosso JA: **Pharmacokinetics of cefepime in patients with thermal burn injury.** *Antimicrob Agents Chemother* 1999, **43**:2848-2854.
58. Georges B, Conil JM, Seguin T, Diéye E, Cougot P, Decun JF, Lavit M, Samii K, Houin G, Saivin S: **Cefepime in intensive care unit patients: validation of a population pharmacokinetic approach and influence of covariables.** *Int J Clin Pharmacol Ther* 2008, **46**:157-164.
59. Nicasio AM, Ariano RE, Zelenitsky SA, Kim A, Crandon JL, Kuti JL, Nicolau DP: **Population pharmacokinetics of high-dose, prolonged-infusion cefepime in adult critically ill patients with ventilator-associated pneumonia.** *Antimicrob Agents Chemother* 2009, **53**:1476-1481.
60. Roos JF, Bulitta J, Lipman J, Kirkpatrick CM: **Pharmacokinetic-pharmacodynamic rationale for cefepime dosing regimens in intensive care units.** *J Antimicrob Chemother* 2006, **58**:987-993.
61. Sampol E, Jacquet A, Viggiano M, Bernini V, Manelli JC, Lacarelle B, Durand A: **Plasma, urine and skin pharmacokinetics of cefepime in burns patients.** *J Antimicrob Chemother* 2000, **46**:315-317.
62. Klekner A, Bágyi K, Bognár L, Gáspár A, András M, Szabó J: **Effectiveness of cephalosporins in the sputum of patients with nosocomial bronchopneumonia.** *J Clin Microbiol* 2006, **44**:3418-3421.
63. Boselli E, Breilh D, Dufo F, Saux MC, Debon R, Chassard D, Allaouchiche B: **Steady-state plasma and intrapulmonary concentrations of cefepime administered in continuous infusion in critically ill patients with severe nosocomial pneumonia.** *Crit Care Med* 2003, **31**:2102-2106.
64. Rondanelli R, Dionigi RV, Regazzi MB, Maurelli M, Calvi M, Mapelli A: **Ceftazidime in the treatment of Pseudomonas infections in intensive-care patients.** *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1986, **24**:457-459.
65. Young RJ, Lipman J, Gin T, Gomersall CD, Joynt GM, Oh TE: **Intermittent bolus dosing of ceftazidime in critically ill patients.** *J Antimicrob Chemother* 1997, **40**:269-273.
66. Gómez CM, Cordingley JJ, Palazzo MG: **Altered pharmacokinetics of ceftazidime in critically ill patients.** *Antimicrob Agents Chemother* 1999, **43**:1798-1802.
67. Benko AS, Cappelletty DM, Kruse JA, Rybak MJ: **Continuous infusion versus intermittent administration of ceftazidime in critically ill patients with suspected gram-negative infections.** *Antimicrob Agents Chemother* 1996, **40**:691-695.
68. Lipman J, Gomersall CD, Gin T, Joynt GM, Young RJ: **Continuous infusion ceftazidime in intensive care: a randomized controlled trial.** *J Antimicrob Chemother* 1999, **43**:309-311.
69. Boselli E, Breilh D, Rimmelé T, Poupelin JC, Saux MC, Chassard D, Allaouchiche B: **Plasma and lung concentrations of ceftazidime administered in continuous infusion to critically ill patients with severe nosocomial pneumonia.** *Intensive Care Med* 2004, **30**:989-991.
70. Hanes SD, Wood GC, Herring V, Croce MA, Fabian TC, Pritchard E, Boucher BA: **Intermittent and continuous ceftazidime infusion for critically ill trauma patients.** *Am J Surg* 2000, **179**:436-440.
71. Angus BJ, Smith MD, Suputtamongkol Y, Mattie H, Walsh AL, Wuthiekanun V, Chaowagul W, White NJ: **Pharmacokinetic-pharmacodynamic evaluation of ceftazidime continuous infusion vs intermittent bolus injection in septicemic melioidosis.** *Br J Clin Pharmacol* 2000, **50**:184-191.
72. Aubert G, Carricajo A, Coudrot M, Guyomarç'h S, Auboyer C, Zeni F: **Prospective determination of serum ceftazidime concentrations in intensive care units.** *Ther Drug Monit* 2010, **32**:517-519.
73. Georges B, Conil JM, Seguin T, Ruiz S, Minville V, Cougot P, Decun JF, Gonzalez H, Houin G, Fourcade O, Saivin S: **Population pharmacokinetics of ceftazidime in intensive care unit patients: influence of glomerular filtration rate, mechanical ventilation, and reason for admission.** *Antimicrob Agents Chemother* 2009, **53**:4483-4489.
74. Buijk SL, Gyssens IC, Mouton JW, Van Vliet A, Verbrugh HA, Bruining HA: **Pharmacokinetics of ceftazidime in serum and peritoneal exudate during continuous versus intermittent administration to patients with severe intra-abdominal infections.** *J Antimicrob Chemother* 2002, **49**:121-128.
75. Mouton JW, Punt N, Vinks AA: **A retrospective analysis using Monte Carlo simulation to evaluate recommended ceftazidime dosing regimens in healthy volunteers, patients with cystic fibrosis, and patients in the intensive care unit.** *Clin Ther* 2005, **27**:762-772.
76. Langer M, Cantoni P, Bellosta C, Boccazzi A: **Penetration of ceftazidime into bronchial secretions in critically ill patients.** *J Antimicrob Chemother* 1991, **28**:925-932.
77. Bressolle F, de La Coussaye JE, Ayoub R, Fabre D, Gomeni R, Saissi G, Eledjam JJ, Galtier M: **Endotracheal and aerosol administrations of ceftazidime in patients with nosocomial pneumonia: pharmacokinetics and absolute bioavailability.** *Antimicrob Agents Chemother* 1992, **36**:1404-1411.
78. Fridkin SK, Steward CD, Edwards JR, Pryor ER, McGowan JE Jr, Archibald LK, Gaynes RP, Tenover FC, Project Intensive Care Antimicrobial Resistance Epidemiology (ICARE) Hospitals: **Surveillance of antimicrobial use and antimicrobial resistance in United States hospitals: Project ICARE Phase 2.** *Clin Infect Dis* 1999, **29**:245-252.
79. Chatellier D, Jourdain M, Mangalaboyi J, Ader F, Chopin C, Derambure P, Fourrier F: **Cefepime-induced neurotoxicity: an underestimated complication of antibiotherapy in patients with acute renal failure.** *Intensive Care Med* 2002, **28**:214-217.
80. Roberts JA, Uldemolins M, Roberts MS, McWhinney B, Ungerer J, Paterson DL, Lipman J: **Therapeutic drug monitoring of  $\beta$ -lactams in critically ill patients: proof of concept.** *Int J Antimicrob Agents* 2010, **36**:332-339.
81. Nicasio AM, Eagye KJ, Nicolau DP, Shore E, Palter M, Pepe J, Kuti JL: **Pharmacodynamic-based clinical pathway for empiric antibiotic choice in patients with ventilator-associated pneumonia.** *J Crit Care* 2010, **25**:69-77.
82. McKinnon PS, Paladino JA, Schentag JJ: **Evaluation of area under the inhibitory curve (AUC) and time above the minimum inhibitory concentration ( $T > MIC$ ) as predictors of outcome for cefepime and ceftazidime in serious bacterial infections.** *Int J Antimicrob Agents* 2008, **31**:345-351.
83. Gentry LO, Rodríguez-Gómez G: **Randomized comparison of cefepime and ceftazidime for treatment of skin, surgical wound, and complicated urinary tract infections in hospitalized subjects.** *Antimicrob Agents Chemother* 1991, **35**:2371-2374.
84. Ariano RE, Nyhlén A, Donnelly JP, Sitar DS, Harding GK, Zelenitsky SA: **Pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in febrile neutropenic patients with bacteremia.** *Ann Pharmacother* 2005, **39**:32-38.
85. Mouton JW, Vinks AA, Punt NC: **Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of activity of ceftazidime during continuous and intermittent infusion.** *Antimicrob Agents Chemother* 1997, **41**:733-738.
86. Nicolau DP: **Pharmacodynamic optimization of  $\beta$ -lactams in the patient care setting.** *Crit Care* 2008, **12**:S2.
87. Kasiakou SK, Sermaides GJ, Michalopoulos A, Soteriades ES, Falagas ME: **Continuous versus intermittent intravenous administration of antibiotics: a meta-analysis of randomised controlled trials.** *Lancet Infect Dis* 2005, **5**:581-589.
88. Roberts JA, Webb S, Paterson D, Ho KM, Lipman J: **A systematic review on clinical benefits of continuous administration of  $\beta$ -lactam antibiotics.** *Crit Care Med* 2009, **37**:2071-2078.
89. Ljungberg B, Nilsson-Ehle I: **Pharmacokinetics of meropenem and its metabolite in young and elderly healthy men.** *Antimicrob Agents Chemother* 1992, **36**:1437-1440.
90. Drusano GL, Standiford HC, Bustamante C, Forrest A, Rivera G, Leslie J, Tatem B, Delaportas D, MacGregor RR, Schimpff SC: **Multiple-dose pharmacokinetics of imipenem-cilastatin.** *Antimicrob Agents Chemother* 1984, **26**:715-721.
91. Paradis D, Vallée F, Allard S, Bisson C, Daviau N, Drapeau C, Auger F, LeBel M: **Comparative study of pharmacokinetics and serum bactericidal activities of cefpirome, ceftazidime, ceftriaxone, imipenem, and ciprofloxacin.** *Antimicrob Agents Chemother* 1992, **36**:2085-2092.
92. Barbhuiya RH, Forgue ST, Gleason CR, Knupp CA, Pittman KA, Weidler DJ, Movahhed H, Tenney J, Martin RR: **Pharmacokinetics of cefepime after**

Gonçalves-Pereira and Póvoa *Critical Care* 2011, **15**:R206  
<http://ccforum.com/content/15/5/R206>

Page 17 of 17

single and multiple intravenous administrations in healthy subjects.  
*Antimicrob Agents Chemother* 1992, **36**:552-557.

93. Dawson-Saunders B, Trapp RG: *Basic & Clinical Biostatistics*. 2 edition.  
Chicago: Appleton & Lange; 1994.

doi:10.1186/cc10441

**Cite this article as:** Gonçalves-Pereira and Póvoa: Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of  $\beta$ -lactams. *Critical Care* 2011 **15**:R206.



## Capítulo 5 - Farmacodinâmica em doentes críticos

### Resumo

*A terapêutica antibiótica precoce e em concentração adequada é fundamental para o tratamento das infeções nos doentes críticos. Esta adequação é função da Concentração Inibitória Mínima, ou seja da quantidade de antibiótico necessário para impedir a multiplicação bacteriana. Mesmo com uma posologia ideal, o antibiótico pode não ser suficiente para assegurar o tratamento da infeção. As causas de insucesso podem ser divididas pelos 3 vectores da infeção: o agente, o antibiótico e o hospedeiro. Neste capítulo são discutidas causas de falência terapêutica não relacionadas com a resistência, nomeadamente o inóculo bacteriano, os biofilmes, as alterações da farmacocinética e da farmacodinâmica.*

### 1. Introdução

A infecção grave, em particular quando complicada de choque séptico, está associada ao aumento da mortalidade, morbilidade e gastos em saúde. Para além disso, embora seja mais prevalente nos doentes idosos e com comorbilidades, pode afetar indivíduos jovens sem comorbilidades, em idade ativa, o que tem um impacto social importante.

Alguns estudos têm evidenciado que o atraso do início da terapêutica antibiótica adequada nestas infeções graves, é um dos maiores determinantes da falência terapêutica e da mortalidade<sup>1,2</sup>. Embora estes estudos sejam elaborados de forma retrospectiva, apenas demonstrem associação e não causalidade, é compreensível que o aumento progressivo do processo inflamatório, associado à infeção não controlada, possa facilitar a progressão da sépsis e o agravamento do prognóstico<sup>3</sup>.

Mesmo quando a estratégia antibiótica é ótima, a mortalidade pode ainda assim ser elevada, pois em muitos doentes sépticos pode persistir a reação inflamatória sistémica e, principalmente, as falências orgânicas, as quais acabam por provocar a morte, independentemente do controlo do foco e do microrganismo.

Diversos factores, potencialmente susceptíveis de intervenção terapêutica, contribuem para diminuir a eficácia dos antibióticos, através de alterações nos 3 vectores da infeção, o agente infeccioso, o hospedeiro e o antibiótico.

### 2. Agente

A eficácia do tratamento antibiótico, ou seja a erradicação microbiológica, depende da sua atividade bactericida *in vivo* e do sistema imunitário do hospedeiro.

Como se discutiu no capítulo 4, a atividade antibacteriana é um processo dinâmico que depende da exposição do agente infeccioso a uma concentração ideal de antibiótico, durante um determinado tempo, de acordo com as suas características PD e com a sensibilidade bacteriana.

No entanto a PK dos antibióticos está alterada no doente crítico, como se viu no Capítulo 4, pelo que o perfil da curva de concentração-tempo destes fármacos pode ser substancialmente diferente da determinada em voluntários saudáveis, nomeadamente as suas  $C_{max}$  e  $T_{1/2}$ . Igualmente as alterações da microcirculação e a isquémia tecidual, características da sépsis grave, podem comprometer a difusão do antibióticos, diminuindo a sua concentração tecidual e, potencialmente, o seu efeito terapêutico<sup>4</sup>.

Sendo a concentração dos antibióticos no local de infeção menor, pequenas variações da sensibilidade bacteriana, traduzidas no aumento da CIM, ainda que não causando resistência detectável no laboratório, podem causar diminuição crítica dos índices PK/PD, para patamares inferiores aos associados a eficácia terapêutica. A título de exemplo, o aumento da CIM de 0.25mg/L para 0.5mg/L (ou seja, a sua duplicação), embora não se traduza em resistência *in vitro*, diminui em 50% os *ratios* Pico/CIM e AUC/CIM (por aumento do denominador) e contribui para a diminuição do  $T > CIM$ . A exposição repetida à terapêutica antibiótica promove este tipo de diminuição da sensibilidade e, no limite, a resistência. Numa infeção podem igualmente coexistir populações bacterianas de diferentes sensibilidades aos antibióticos, pelo que concentrações baixas destes fármacos podem promover a selecção dos clones de bactérias resistentes.

Estas alterações, diminuição da concentração dos antibióticos e CIM bacteriana mais elevada, comuns no doente crítico, podem, no seu conjunto, causar falência da terapêutica antibiótica, particularmente quando é usada uma posologia convencional.

Desta forma, a selecção da posologia dum antibiótico deve ser guiada pelo perfil de CIMs bacterianas local e pelas alterações PK previsíveis, de modo a maximizar a probabilidade de atingir os índices PK/PD associados à eficácia clínica e à prevenção da emergência de bactérias resistentes.

### 3. Sensibilidade bacteriana *in vivo*

A sensibilidade bacteriana é determinada em laboratório pela ausência de crescimento dum microrganismo após 24h de exposição a uma concentração pré-determinada de antibiótico. São usadas quantidades crescentes de antibiótico para identificar a concentração mínima capaz de impedir a proliferação duma concentração estandardizada de bactérias,  $10^5$  unidades formadoras de colónias (UFC)/mL, ou seja a CIM (figura 11). Esta CIM é comparada com os limiares, estabelecidos por laboratórios de referência, o que permite classificar cada bactéria isolada em resistente, intermédia ou sensível a cada antibiótico. Na Europa esta regulação é feita pela *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* – EUCAST, que indica igualmente as cartas antibióticas a serem utilizadas em cada laboratório para testar a sensibilidade bacteriana. A mesma CIM pode ser determinada por outros métodos, quer automatizados quer através de gradientes de concentração em placa.

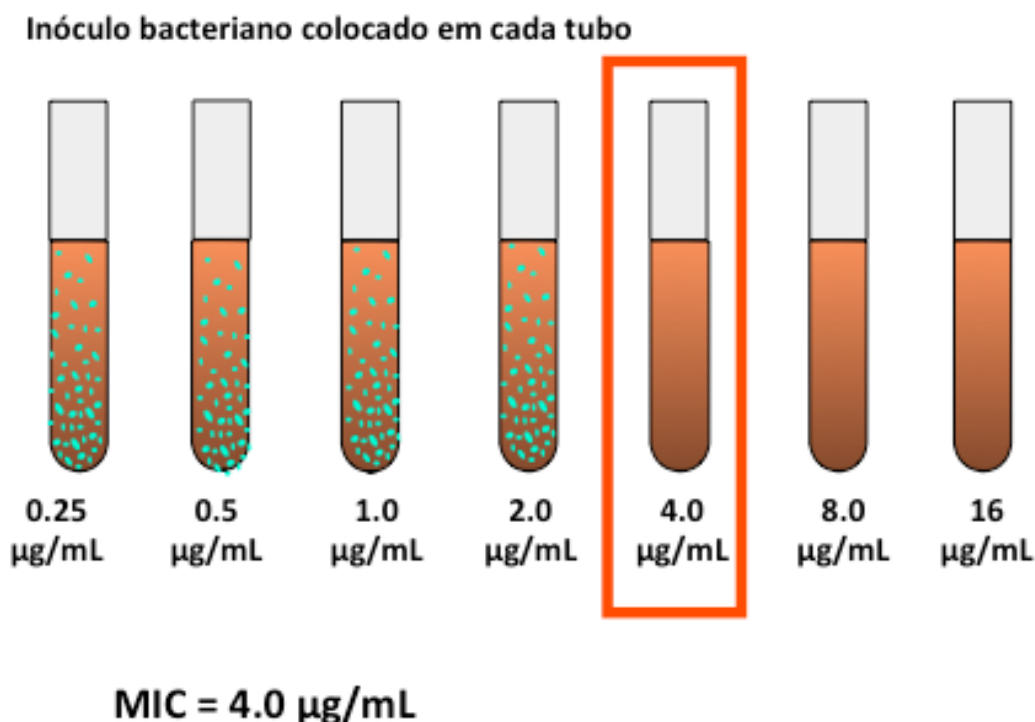


Figura 11 – Esquema da determinação da concentração inibitória mínima (CIM). A menor concentração capaz de impedir o crescimento bacteriano durante 24h.



No entanto, a expressão fenotípica das bactérias *in vivo* pode ter características diferentes das observadas em laboratório, o que pode ter implicações na sua sensibilidade aos antibióticos, dificultando ou mesmo impossibilitando a erradicação destes agentes.

Um dos mecanismos responsáveis pela diminuição da resposta à terapêutica é o efeito de inóculo, ou seja a diminuição da sensibilidade bacteriana aos antibióticos que se verifica na presença de cargas microbiológicas elevadas. De facto, quando o inóculo bacteriano é de grande dimensão, cada bactéria pode apresentar fenotipo (e CIM) diferente. Esta variação da sensibilidade foi demonstrada por Thomson e col.<sup>5</sup> num modelo de *Klebsiella pneumoniae* produtora de *extended spectrum beta lactamases* (ESBL). Nesse estudo, foi identificada diminuição substancial da sensibilidade aos antibióticos quando a dimensão do inóculo passava de  $10^5$  UFC/mL para  $10^7$  UFC/mL.

Esta resistência pode ter tradução na prática clínica, uma vez que a carga bacteriana nas infeções graves é muito mais elevada do que a testada por rotina no laboratório. No estudo referido, esta diferença foi particularmente evidente para as cefalosporinas de 3ª geração, que podem apresentar eficácia *in vitro* mas que são virtualmente ineficazes contra estes microrganismos *in vivo*.

Esta variação da CIM associada à própria carga bacteriana foi igualmente demonstrada *in vitro* com o *Staphylococcus aureus* sensível à meticilina. Foi calculada a CIM desse agente para 6 antibióticos diferentes (daptomicina, vancomicina, ciprofloxacina, oxacilina, gentamicina e linezolid), usando dois inóculos diferentes. Ficou demonstrado que a CIM aumentava com a quantidade de bactérias presentes no meio. Um modelo matemático permitiu atribuir esta variação à proporção entre a quantidade de moléculas do antibiótico e a quantidade de células bacterianas<sup>6</sup>.

Numa coorte de doentes com pneumonia pneumocócica<sup>7</sup>, os autores identificaram uma associação entre a dimensão do inóculo de *Streptococcus pneumoniae*, inferida por determinação quantitativa de *real-time polymerase chain reaction* no sangue, e a gravidade clínica, em particular a presença de choque séptico, a necessidade de ventilação mecânica e a mortalidade, as quais aumentaram diretamente com o número

de cópias dessa bactéria, eventualmente traduzindo menor resposta aos antimicrobianos.

#### 4. Biofilmes

A necessidade de instrumentação invasiva, quer com fins diagnósticos quer com finalidade terapêutica, implica muitas vezes a colocação de material estranho no doente crítico, com consequente quebra das suas barreiras naturais de proteção, em particular a cutânea. As bactérias podem aderir às superfícies do material exógeno através de estruturas de membrana, adesinas, que lhes permitem fixar-se neste material<sup>8</sup>.

Nas condições adequadas de metabolismo e nutrição, estes diferentes clones bacterianos podem multiplicar-se e crescer. Foi demonstrado que as bactérias são capazes de segregar para o meio proteínas de “comunicação”, quer inespecíficas (comunicação interbacteriana universal) quer específicas, de espécie. Cada bactéria é capaz de reconhecer na sua superfície a densidade destas proteínas de sinalização e perceber a carga bacteriana do meio. Através deste mecanismo, de *quorum sensing*, reconhecimento do número, inicialmente descrito em bactérias Gram negativo mas também existente em microrganismos Gram positivo, as bactérias têm a capacidade de conhecerem a sua densidade populacional, de espécie<sup>9</sup>. Quando essa densidade populacional ultrapassa um determinado limiar, são desencadeadas, de forma conjugada, mudanças fenotípicas na espécie bacteriana, com expressão de glicoproteínas, que lhes permitem formar matrizes. Estas constituem a base para os biofilmes, agregado de micro-organismos que crescem aderentes a uma superfície e revestidos desta camada heterogénea de compostos extracelulares. A criação destas estruturas consome recursos e energia às bactérias, ficando assim reservada para a ocasião favorável, quando o número (*quorum*) de bactérias é suficientemente elevado<sup>10</sup> para ultrapassar as defesas do organismo. Este comportamento tem já muitas similaridades com o que ocorre durante o desenvolvimento de organismos multicelulares.

Estes mecanismos de “comunicação” bacteriana permitem a rápida adaptação a alterações do próprio microambiente bacteriano, inclusive das resultantes da exposição aos antibióticos. De facto, estas estruturas multicelulares têm capacidade para nutrir e proteger as bactérias, tornando-as potencialmente mais virulentas<sup>11,12</sup>, facilitando a sua proliferação e o desenvolvimento de mutantes resistentes, particularmente quando os biofilmes são expostos a concentrações sub-terapêuticas de antibióticos<sup>13</sup>.

Diversos factores contribuem para aumentar a resistência das bactérias residentes nos biofilmes à ação dos antibióticos, os quais não existem nas formas plânticas bacterianas, livres:

1. Neutralização dos antibióticos pela matriz polissacárida
2.  $\beta$ -lactamases extracelulares
3. Inativação de compostos antibióticos por ativação conjugada de genes responsáveis por resistência
4. Transferência mediada por plasmídeos de genes de resistência
5. Subpopulações bacterianas em estado latente, de baixo metabolismo (persistentes), que podem mesmo não expressar o local de ligação do antibiótico<sup>14</sup>.

Igualmente a própria matriz do biofilme pode facilitar a expressão, desrepressão ou amplificação de diferentes genes de resistência, mesmo quando as bactérias são expostas a concentrações elevadas de antibióticos<sup>15</sup>. Em consequência, num biofilme o perfil de sensibilidade bacteriano é diferente do estudado *in vitro*. As bactérias existentes nestas estruturas, as quais colonizam com frequência o material exógeno, tais como as algalias, cateteres venosos (figura 12), próteses ortopédicas, válvulas artificiais cardíacas, podem ser virtualmente intratáveis.

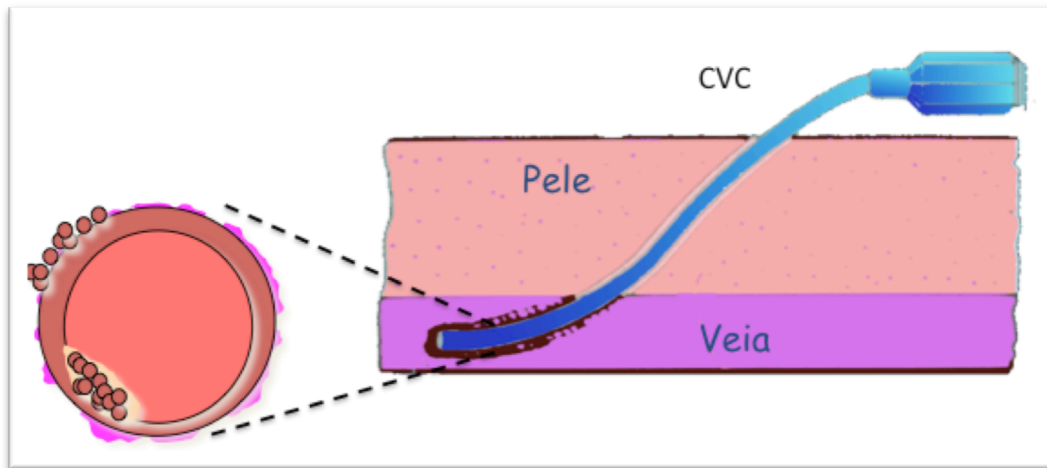


Figura 12 – Colonização dum cateter venoso central (CVC) pelas bactérias existentes na pele. As mesmas fixam-se ao material exógeno e desenvolvem biofilmes, impossíveis de erradicar pelos antibióticos.

Têm sido testados inibidores da formação dos biofilmes, os quais poderiam minimizar a prevalência e virulência destas infeções. A azitromicina tem a capacidade de interferir com o sistema de *quorum sensing* da *Pseudomonas aeruginosa*, propriedade que poderia facilitar a prevenção da pneumonia associada ao ventilador causada por este agente. Van Delden e col. estudaram doentes submetidos a ventilação mecânica invasiva colonizados por *Pseudomonas aeruginosa* produtora de *rhamnolipid* (substância que aumenta a virulência e a patogenecidade deste agente). Os doentes randomizados para receberem azitromicina (300mg/dia IV, n=43) tiveram menos episódios de pneumonia (4.7%) que os doentes medicados com placebo (n=42, 14.3%). Esta diferença não foi significativa ( $p=0.156$ )<sup>16</sup>.

A proliferação bacteriana e o desenvolvimento das infeções resulta assim da capacidade das bactérias se adaptarem no organismo e proliferarem. Tal depende também da relação que as mesmas estabelecem com o hospedeiro e o seu sistema imunitário.

Um estudo recente, prospetivo, estudou a expressão genética numa coorte de doentes críticos sob ventilação mecânica invasiva. Nessa população foram segregados os doentes que desenvolveram infeção adquirida no hospital, quer pneumonia quer traqueobronquite. Foram comparadas as expressões genéticas destes dois grupos de

doentes, tendo em atenção que a pneumonia é uma infeção mais grave, a qual traduz maior inflamação e maior atingimento parenquimatoso. Foram encontradas diferenças significativas entre os dois grupos particularmente na expressão fenotípica das áreas responsáveis pela síntese de proteínas do sistema imune, nomeadamente das vias do complemento. Essas diferenças já existiam previamente ao próprio desenvolvimento da infeção<sup>17</sup>, traduzindo a influência do hospedeiro na expressão clínica da infeção.

## **5. Concentrações de antibióticos no doente crítico**

Os doentes com sépsis grave ou choque séptico apresentam caracteristicamente disfunção do sistema imunitário potencialmente com híper ou hipo-expressão, alterações da microcirculação (com consequente diminuição da quantidade de antibiótico no local infetado) e carga bacteriana mais elevada. Nestas circunstâncias, pode ser mais difícil a cura microbiológica. Uma solução possível seria aumentar os índices PK/PD alvo para o tratamento da infeção, superiores aos sugeridos pelos estudos *in vitro* e pelos modelos animais.

Para avaliar a relação entre estes índices PK/PD *in vivo* e a eficácia terapêutica, foi realizada uma análise conjunta, retrospectiva<sup>18</sup> de dois estudos, um que avaliou a ceftazidima e outro o cefepime, de doentes com sépsis grave ou choque séptico. Para esta análise os autores recorreram a um modelo de PK populacional (validado previamente). Com esse modelo foi possível calcular as concentrações dos antibióticos na população estudada, através das suas características demográficas e laboratoriais. Com recurso a este cálculo, nos doentes com infeção documentada microbiologicamente, foram determinados os índices PK/PD dessas duas cefalosporinas, nomeadamente o seu T>CIM. Através desta estratégia, os autores identificaram associação entre, por um lado, a eficácia clínica e a erradicação microbiológica e, por outro, T>CIM de 100% (para a ceftazidima: 82% de eficácia quando o T>CIM foi de 100% vs. 33% quando essa percentagem foi menor,  $p = 0.002$ ; para o cefepime: 97% vs. 44%,  $p = 0.001$ ).

Noutro estudo, também retrospectivo, Ariano e col. avaliaram uma população de 60 doentes com neutropénia febril (doentes oncológicos, pós quimioterapia) tratados com meropenem. Os autores recorreram a uma estratégia similar, usaram um modelo

de PK populacional publicado previamente<sup>19</sup> para calcular o  $T > CIM$  em cada doente com isolamento microbiológico, a partir da sua idade, peso e  $Cr^{20}$ . Os 42 doentes que tiveram evolução favorável tinham  $T > CIM$  médio calculado de 83%, enquanto os 18 doentes que não responderam à terapêutica tiveram um  $T > CIM$  médio de apenas 59% ( $p=0.04$ ). Estes dois estudos têm sido regularmente citados para suportar a hipótese de que o  $T > CIM$  necessário para assegurar eficácia terapêutica nos doentes críticos é superior ao predito pelos modelos experimentais.

A própria concentração sérica ideal de antibiótico tem sido alvo de controvérsia. Nos modelos experimentais, *in vitro* ou animais, verifica-se morte bacteriana quando a concentração do antibiótico é pouco superior à CIM. Nos doentes críticos admite-se que essa concentração limiar seja mais alta, 4 ou 5 vezes a CIM, eventualmente para compensar a diminuição da distribuição tecidual e a elevação da CIM *in vivo*, discutidas anteriormente.

Num estudo multicêntrico, internacional de *point prevalence*<sup>21</sup> foram determinadas as concentrações séricas de diversos antibióticos *in vivo*. Para o cálculo dos respectivos índices PK/PD foram utilizadas as CIM (disponíveis em apenas 34% dos doentes) ou, alternativamente, os limiares de sensibilidade definidos internacionalmente. Foram definidos dois objectivos PK/PD de eficácia,  $T > CIM$  de 50% e  $T > CIM$  de 100%. Foram avaliados 361 doentes, tratados com 8 antibióticos  $\beta$ -lactâmicos diferentes. Os 20% de doentes que tiveram  $T > CIM$  inferior a 50% apresentaram piores resultados clínicos (probabilidade de resultado favorável, OR 0.68 (IC 95% 0.52-0.91)). No entanto, não se encontrou qualquer correlação entre o  $T > 4 \times CIM$  e os resultados clínicos<sup>21</sup>.

## Bibliografia

1. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Crit Care Med 2006;34:1589–96.
2. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, et al. Empiric Antibiotic Treatment Reduces Mortality in Severe Sepsis and Septic Shock From the First Hour:

- Results From a Guideline-Based Performance Improvement Program. *Crit Care Med* 2014;42:1749–55.
3. Kumar A. An alternate pathophysiologic paradigm of sepsis and septic shock: implications for optimizing antimicrobial therapy. *Virulence* 2014;5:80–97.
  4. Ellis CG, Jagger J, Sharpe M. The microcirculation as a functional system. *Crit Care* 2005;9(Suppl 4):S3–8.
  5. Thomson KS, Moland ES. Cefepime, piperacillin-tazobactam, and the inoculum effect in tests with extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:3548–54.
  6. Udekwi KI, Parrish N, Ankomah P, Baquero F, Levin BR. Functional relationship between bacterial cell density and the efficacy of antibiotics. 2009;63:745–57.
  7. Rello J, Lisboa T, Lujan M, et al. Severity of pneumococcal pneumonia associated with genomic bacterial load. *Chest* 2009;136:832–40.
  8. Bos LDJ, Martin-Loeches I, Artigas A. Innovations that could improve early recognition of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2014;40:1352–4.
  9. Waters CM, Bassler BL. Quorum sensing: cell-to-cell communication in bacteria. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2005;21:319–46.
  10. Favre-Bonté S, Chamot E, Köhler T, Romand J-A, van Delden C. Autoinducer production and quorum-sensing dependent phenotypes of *Pseudomonas aeruginosa* vary according to isolation site during colonization of intubated patients. *BMC Microbiol* 2007;7:33.
  11. Sarmiento A. Microorganismos Multi-Resistentes: Estratégias De Prevenção E Terapêutica. *Infeção e Sépsis* 2004;1:25–34.

12. Moskowitz SM, Foster JM, Emerson JC, Gibson RL, Burns JL. Use of *Pseudomonas* biofilm susceptibilities to assign simulated antibiotic regimens for cystic fibrosis airway infection. *J Antimicrob Chemother* 2005;56:879–86.
13. Bagge N, Schuster M, Hentzer M, et al. *Pseudomonas aeruginosa* Biofilms Exposed to Imipenem Exhibit Changes in Global Gene Expression and  $\beta$ -Lactamase and Alginate Production. 2004;48:1175–87.
14. Keren I, Shah D, Spoering A, Kaldalu N, Lewis K. Specialized Persister Cells and the Mechanism of Multidrug Tolerance in *Escherichia coli*. 2004;186:8172–80.
15. Macià MD, Pérez JL, Molin S, Oliver A. Dynamics of mutator and antibiotic-resistant populations in a pharmacokinetic/pharmacodynamic model of *Pseudomonas aeruginosa* biofilm treatment. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:5230–7.
16. Van Delden C, Köhler T, Brunner-Ferber F, François B, Carlet J, Pechère JC. Azithromycin to prevent *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia by inhibition of quorum sensing: A randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2012;38:1118–25.
17. Martin-Loeches I, Papiol E, Almansa R, López-Campos G, Bermejo-Martin JF, Rello J. Intubated patients developing tracheobronchitis or pneumonia have distinctive complement system gene expression signatures in the pre-infection period: A pilot study. *Med Intensiva* 2012;36:257–63.
18. McKinnon PS, Paladino JA, Schentag JJ. Evaluation of area under the inhibitory curve (AUIC) and time above the minimum inhibitory concentration ( $T > MIC$ ) as predictors of outcome for cefepime and ceftazidime in serious bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents* 2008;31:345–51.
19. Nyhlén A, Ljungberg B, Nilsson-Ehle I. Pharmacokinetics of meropenem in febrile neutropenic patients. Swedish study group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997;16:797–802.



20. Ariano RE, Nyhlén A, Donnelly JP, Sitar DS, Harding GKM, Zelenitsky SA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in febrile neutropenic patients with bacteremia. *Ann Pharmacother* 2005;39:32–8.
21. Roberts JA, Paul SK, Akova M, et al. DALI: Defining antibiotic levels in intensive care unit patients: Are current  $\beta$ -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis* 2014;58:1072–83.

## Capítulo 6 - Optimização da terapêutica antibiótica

### Resumo

*A terapêutica antibiótica é um elemento chave no tratamento da infeção grave. As alterações da farmacocinética e da farmacodinâmica no doente crítico tornam a sua posologia difícil facilitando a ocorrência da falência terapêutica. A optimização da posologia, privilegiando doses muito elevadas de antibióticos concentração-dependentes e perfusões prolongadas (ou mesmo contínuas) de antibióticos tempo-dependente, facilita o sucesso terapêutico. Na primeira parte deste capítulo é apresentada a evidência, in vitro e in vivo, relativa à perfusão contínua de antibióticos, a qual é limitada pela fraca qualidade dos estudos, em particular amostras pequenas, com documentação microbiológica escassa. É descrito o estudo multicêntrico, retrospectivo, que incluiu um número elevado de doentes emparelhados de acordo com as suas características clínicas e microbiológicas, no qual não foi encontrada diferença de mortalidade. Esse estudo deu origem a uma publicação no Plos One (artigo 4). Na segunda parte deste capítulo são discutidas as características farmacodinâmicas dos aminoglicosídeos, as vantagens de obter proporções entre a concentração do antibiótico e a Concentração Inibitória Mínima da bactéria elevadas e a forma de usar a monitorização da concentração para o fazer, tendo em atenção as alterações da farmacocinética nos doentes críticos, em particular o aumento do Volume de Distribuição. Para tal, foi elaborado um estudo para análise da primeira dose da gentamicina. No mesmo ficou demonstrado que este Volume de Distribuição está muito aumentado, inclusive nos doentes idosos ou com insuficiência renal. Uma dose inicial elevada é a única forma de maximizar o sucesso terapêutico. Este estudo deu origem a uma publicação no Clinical Microbiology and Infection (artigo 5) no qual foram também discutidos os fatores de risco para as alterações do Volume de Distribuição e da Clearance.*

### Parte I - Antibióticos tempo-dependente

Os  $\beta$ -lactâmicos são antibióticos tempo-dependente, isto é a sua atividade bactericida está relacionada com a fração de tempo em que a sua concentração excede a CIM bacteriana. A partir desse limiar, concentrações mais elevadas dos mesmos não aumentam a atividade bactericida. O seu *time to kill* (tempo necessário para a morte bacteriana após exposição a uma concentração eficaz de antibiótico) é relativamente prolongado, sendo necessário a ligação de várias moléculas de antibiótico à bactéria para lhe causar a morte.

Tendo em atenção esse perfil de atividade, em teoria, a administração em perfusão prolongada ou mesmo em PC, precedida de dose de carga que assegure desde logo a concentração de planalto adequada, é a forma ideal para manter permanentemente a concentração desses antibióticos acima da CIM e logo maximizar a sua eficácia.

Esta vantagem teórica poderá ser especialmente importante para o tratamento de bactérias com CIM elevada, perto do limiar de sensibilidade<sup>1,2</sup>, quando os mesmos

antibióticos, administrados de forma intermitente, não atingem  $T > CIM$  adequado (figura 13). De facto, embora a AUC do antibiótico seja a mesma (pois  $AUC = \text{dose}/Cl$ ), dado que em PC a concentração do antibiótico se mantém sempre próxima da concentração pretendida, não subindo nem descendo significativamente, o  $T > CIM$  alcançado é superior. Esta posologia permite diminuir a dose total de antibiótico  $\beta$ -lactâmico administrado, com diminuição dos seus custos.

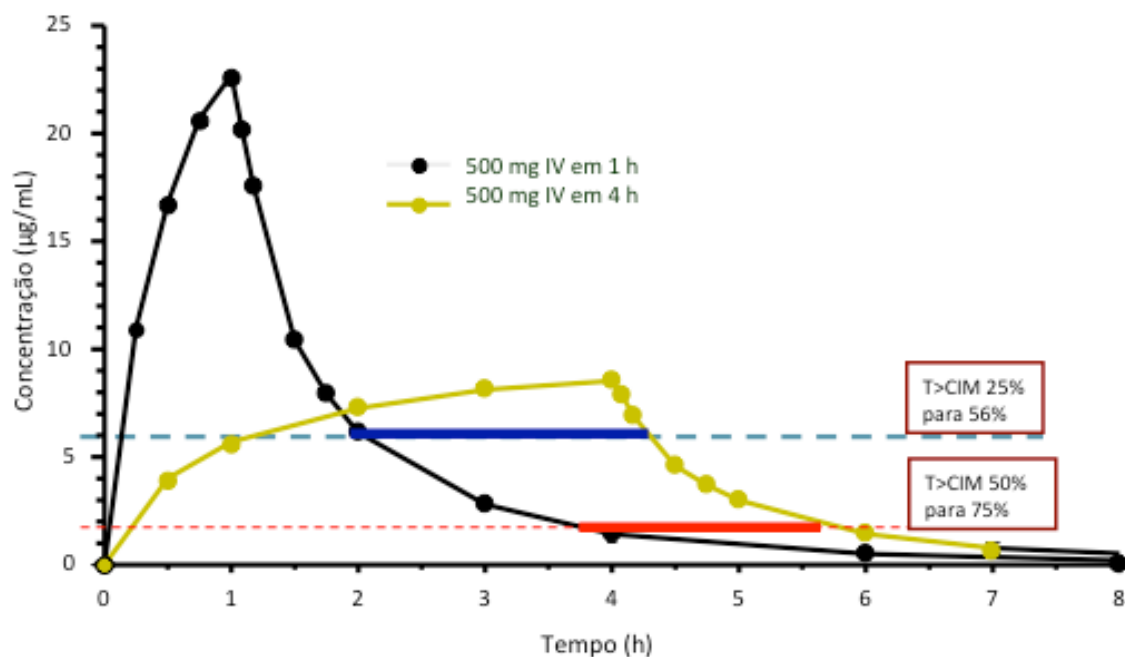


Figura 13- Aumento da fração de tempo acima da concentração inibitória mínima ( $T > CIM$ ) pelo prolongamento do tempo de perfusão (mesma dose). Esta diferença tem maior importância quando a CIM é superior.

Esta estratégia tem algumas limitações logísticas: 1) exige estabilidade química prolongada dos antibióticos após a sua reconstituição (definida por recuperação superior a 90% de moléculas ativas), tendo alguns  $\beta$ -lactâmicos estabilidade inferior a 24h<sup>3,4</sup>, particularmente quando a temperatura ambiente não é controlada<sup>5</sup>; 2) Necessita duma via endovenosa dedicada, pois existe escassa evidência da compatibilidade química entre os antibióticos e outros fármacos.

## 1.1 Evidência experimental *in vitro*

Para o desenvolvimento dos diferentes antibióticos são usados modelos de PK como os descritos no capítulo 3. Os mesmos relacionam a PK dos antibióticos, determinada numa população representativa, com cada valor de CIM. Desta forma é determinada a probabilidade de serem atingidos os índices PK/PD ideais para cada tipo de posologia (ou seja, a PTA).

Este cálculo, em conjunto com a epidemiologia microbiológica, nomeadamente a prevalência de cada agente por cada foco de infeção, e a distribuição das respectivas CIMs, permite calcular a fração cumulativa de resposta (CFR, *cumulative fraction response*), ou seja a probabilidade de sucesso associada ao antibiótico, tendo em atenção a posologia e o foco de infeção. Este cálculo permite selecionar a posologia ideal de cada antibiótico, ou, inversamente abandonar o seu desenvolvimento, se as doses eficazes identificadas apresentarem toxicidade excessiva. É também possível, através destes modelos, selecionar os esquemas posológicos mais adaptados a cada população e a cada foco de infeção<sup>6,7</sup>.

Parte destes modelos focaram-se na piperacilina/tazobactam<sup>8</sup>, avaliando posologias entre 9 e 13.5g nas 24 horas, quer administrada em PC quer em dose intermitente. Os índices PK/PD alvo foram habitualmente  $T > CIM = 100\%$  ou  $T > 4 * CIM = 100\%$ . Com a PC foi possível alcançar este objetivo,  $T > CIM = 100\%$  em 97% dos doentes simulados e  $T > 4 * CIM = 100\%$  em 85% dos casos (considerando o valor de CIM=limiar de sensibilidade da *Pseudomonas aeruginosa*).

Frei *et al.*<sup>9</sup> calcularam a CFR de  $\beta$ -lactâmicos administrados em PC ou em dose intermitente, recorrendo a dados de microbiologia dos Estados Unidos. De acordo com os autores, a CFR para a piperacilina/tazobactam (dose de 13.5g/dia) foi de 80% se administrada em PC e 57% com a administração intermitente. Resultados similares foram observados com a ceftazidima (dose total 3g/dia): CFR para a *Pseudomonas aeruginosa*<sup>9</sup> respectivamente de 83% (PC) e 63% (dose intermitente).

A PTA com o cefepime (4g/dia) contra enterobacteriáceas ESBL positivas também foi mais elevada com a PC, 77% vs. 58% em administração 12-12h (bid)<sup>10</sup>; considerando a CIM limiar da *Pseudomonas aeruginosa*<sup>7</sup>, a PTA foi respectivamente de 81% (PC), 63% (perfusão de 6h, 2g bid) e 39% (2g bid).

Salienta-se que todos estes modelos são simulações *ex vivo* e não avaliação clínica. Em todos eles, o prolongamento do tempo de administração dos  $\beta$ -lactâmicos e, no limite, a PC, aumentou a PTA, considerando os índices PK/PD definidos empiricamente como alvo e limiares de sensibilidade bacterianos.

No entanto, como se viu no capítulo 3, esta estratégia tem limitações importantes: a PK populacional é habitualmente calculada com recurso a amostras populacionais pequenas<sup>11,12</sup> e pode não ser verdadeiramente representativa; os índices PK/PD, escolhidos empiricamente como ideais, podem não se associar ao sucesso clínico. Os mesmos podem variar com a eficiência do sistema imunitário, com o foco e gravidade da infeção, com a carga bacteriana, factores não mensuráveis nem integráveis nestes modelos.

## 1.2 Evidência *in vivo*

A eficácia clínica da PC de antibióticos  $\beta$ -lactâmicos, foi igualmente avaliada *in vivo*. No entanto, muitos desses estudos apresentam problemas metodológicos significativos, nomeadamente amostras pequenas, avaliações retrospectivas e não controladas, critérios de infeção ambíguos, focos múltiplos, microrganismos diferentes, tempo até ao início da antibioterapia não controlado. Paralelamente, em alguns desses estudos apenas são avaliados resultados PK e não variáveis clinicamente relevantes (mortalidade, demora média hospitalar).

Um estudo prospectivo randomizou 98 doentes internados em UCIs<sup>13</sup>, com infeções microbiologicamente documentadas tratados com piperacilina/tazobactam, para receberem 8.5g/dia (PC) ou 4.5g tid, em perfusão de 30min. Respetivamente 94% e 82% dos doentes tiveram resolução clínica da infeção; em 89% e 73% dos doentes foi documentada erradicação microbiológica (ambas as diferenças não significativas). De salientar neste estudo que a gravidade clínica dos doentes incluídos era ligeira (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE) II<sup>14</sup> médio de apenas 12). Neste estudo a dose de antibiótico em PC foi menor, traduzindo um benefício económico potencial. Estratégia similar foi usada em outros 15 doentes medicados com ceftazidima, randomizados para receber 3g/dia (PC) ou 2g tid, ambos

em associação com tobramicina<sup>15</sup>. A mortalidade foi similar nos dois grupos mas os custos foram menores com PC (tabela 3).

Outro estudo, este retrospectivo, incluiu 235 doentes oncológicos com diversos focos de infeção, medicados com carbenecilina mais cefamandole, este último em PC ou em perfusão intermitente<sup>16</sup>. A eficácia clínica das duas posologias foi similar, 57% e 65%, respectivamente. Contudo, nos sub-grupos de 34 doentes com granulocitopénia persistente e de 54 doentes com agente isolado sensível ao cefamandole, a taxa de cura foi significativamente mais alta no grupo que recebeu PC (65% vs. 21% e 92% vs. 63%, respectivamente). Dois estudos mais recentes, ambos *before-after*, avaliaram o benefício de prolongar o tempo de perfusão da piperacilina/tazobactam (de 30 min para 4h), o primeiro incluindo 194 doentes com bacteriémia por *Pseudomonas aeruginosa* e o segundo 148 doentes críticos com suspeita de infeção por microrganismo Gram negativo.

No primeiro desses estudos a mortalidade aos 14 dias foi menor nos doentes que receberam perfusão prolongada, 8.8% vs. 15.2% (diferença não significativa); contudo no sub-grupo de doentes com APACHE II mais alto, maior que 17, esta diferença de mortalidade foi estatisticamente significativa (12.2% vs. 31.6%;  $p=0.04$ )<sup>17</sup>. No outro destes estudos a mortalidade aos 30 dias foi significativamente mais baixa (19% vs. 38%;  $p=0.01$ ) nos doentes que receberam perfusão prolongada. Salienta-se que estes doentes tiveram tempos de ventilação muito diferentes (mediana de 2.8 vs. 7.2 dias), o que levanta dúvidas sobre a sua homogeneidade<sup>18</sup>. Foram também observados melhores resultados clínicos em outras análises retrospectivas de doentes com pneumonia associada ao ventilador que receberam perfusão prolongada de piperacilina/tazobactam<sup>19</sup>, meropenem<sup>20</sup> ou ceftazidima<sup>21</sup>.

Tabela 3 – Estudos *in vivo* de perfusão contínua de antibióticos

Referência	Tipo de estudo	N	Antibiótico	Doses	Infecção	Mortalidade	Resolução clínica	Resolução microbiológica	Outra informação
Grant, 2002 <sup>13</sup>	Prospetivo	98	Piperacilina/Tazobactam	8.5g (PC) vs. 4.5g tid	Infecção suspeita	NA	PC 94%; Intermitente 82%	PC 89%; intermitente 73%	APACHE II 12
Nicolau, 2001 <sup>15</sup>	Prospetivo, randomizado	35	Ceftazidima	3g (PC) vs. 2g tid (+tobramicina)	Pneumonia nosocomial	NA	PC 94%; intermitente 83%	PC 76%; intermitente 80%	APACHE II 14
Bodey, 1979 <sup>16</sup>	Retrospectivo	235	Cefamandole	3g (PC) vs. 1g tid (+carbenicilina)	Infecção documentada em doente oncológico	NA	PC 65%; intermitente 57%	NA	Mortalidade: Gram negativo: PC 74% vs. 59%. <100neut PC 65% vs. 21%
Lodise, 2007 <sup>17</sup>	Before-after	194	Piperacilina/Tazobactam	3.375g qid vs 3.375g (em 4h) tid	Infecção a <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Prolongada 8.8%; Intermitente 15.2%	NA	NA	65% UCI; APACHE II 16; APACHE II >17: 31.6% vs. 12.2%
Lorente, 2009 <sup>19</sup>	Retrospectivo	83	Piperacilina/Tazobactam	16+2g (PC) vs. 4.5g qid (+tobramicina)	PAV	PC 21.6%; Intermitente 30.4%, p=0.46	PC 89.2%; intermitente 56.5%	NA	
Lorente, 2006 <sup>20</sup>	Retrospectivo	89	Meropenem	4g/dia (PC) vs. 1g qid (+tobramicina)	PAV por bacilos Gram negativo susceptíveis	NA	PC 90.47%; intermitente 59.57%	NA	APACHE II 15
Lorente, 2007 <sup>21</sup>	Retrospectivo	121	Ceftazidima	4g (PC) vs. 2g bid (+tobramicina)	PAV por bacilos Gram negativo susceptíveis	NA	PC 89.3%; intermitente 52.3%	NA	APACHE II 16.1
Chytra, 2012 <sup>22</sup>	Prospetivo, randomizado	240	Meropenem	4g (PC) vs. 2g tid	Infecção suspeita (90% documentadas)	PC 17.5%; Intermitente 23.3%, p=0.337	PC 83%; intermitente 75%	PC 90.6%; Intermitente 78.4%	APACHE II 22
Roberts, 2009 <sup>23</sup>	Prospetivo	60	Meropenem/piperacilina tazobactam/ Ticarcilina clavulanato	Variável	Infecção suspeita	PC 10%; Intermitente 20%	PC 70%; intermitente 43%	NA	APACHE II 22

Resumo de estudos *in vivo* que comparam antibióticos  $\beta$ -lactâmicos administrados em perfusão contínua (1 estudo, perfusão prolongada) com dose intermitente, convencional. PAV – Pneumonia associada ao ventilador; PC – Perfusão contínua; APACHE II – *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*; NA – Não disponível

Todos estes estudos foram monocêntricos, de dimensão relativamente reduzida, parecendo haver desequilíbrios significativos na estratificação dos doentes.

Outro grupo de 240 doentes, maioritariamente com infeções adquiridas no hospital, foi randomizado prospectivamente para receber 6g de meropenem em PC ou em dose intermitente<sup>22</sup>. Com esta dose elevada de antibiótico não houve diferença significativa de mortalidade (17.0% vs. 25.0%, respectivamente;  $p=0.18$ ), mas sim maior resolução microbiológica (OR 2.98; 1.05-8.44;  $p=0.04$ ) com a PC.

Foram realizadas duas meta-análises, as quais incluíram estudos prospetivos, randomizados, com um total de 846 e 1380 doentes. Nas mesmas não se identificou nenhuma diferença de mortalidade relacionada com o tempo de perfusão<sup>23,24</sup>, OR de 1.0 (0.48-2.06) e de 0.92 (0.61-1.37), respectivamente.

Mais recentemente Falagas e col. realizaram nova meta-análise<sup>25</sup>, desta vez restrita apenas à piperacilina/tazobactam e aos carbapenemos, a qual selecionou 14 estudos (dos quais apenas 3 foram randomizados), incluindo um total de 1299 doentes. Nesta última meta-análise identificou-se uma diferença significativa de mortalidade, OR 0.59 (IC 95%: 0.41-0.83), favorecendo a perfusão prolongada.

Finalmente, um estudo prospetivo multicêntrico recente randomizou 60 doentes para receberem PC ou dose intermitente de vários antibióticos  $\beta$ -lactâmicos. Houve benefício PK, sendo o índice PK/PD alvo alcançado mais frequentemente quando os antibióticos foram administrados em PC (82% vs. 29%). Houve também aumento da “cura clínica” (70% vs. 43%;  $p=0.037$ ) mas sem que tal se traduzisse em diferença de demora média (8.5 vs 11 dias;  $p=0.14$ ) ou da mortalidade hospitalar (10% vs. 20%  $p=0.47$ )<sup>26</sup>.

### **1.3 Limites à avaliação da eficácia dos antibióticos**

A avaliação dos antibióticos *in vivo* pode ser difícil pela dificuldade em definir a própria infeção e pela incerteza do diagnóstico microbiológico. De facto, o diagnóstico das doenças infecciosas baseia-se num conjunto de manifestações clínicas, laboratoriais e imagiológicas, as quais são inespecíficas. Mesmo a identificação microbiológica pode ser inconclusiva, pois as mesmas bactérias responsáveis pelas



infecções podem ser apenas agentes colonizantes ou mesmo da flora comensal do hospedeiro<sup>27</sup>. Tal é particularmente evidente na pneumonia, a síndrome infecciosa mais comum nos doentes críticos<sup>28</sup>.

A comparação da eficácia das diferentes posologias de antibióticos, como a PC e a dose intermitente, é ainda mais problemática, pois a eficácia do antibiótico depende não só da dose mas também da CIM bacteriana. Quando esta última é particularmente baixa, qualquer posologia antibiótica tem tendência a ser eficaz, pelo que dificilmente pode haver benefício atribuível apenas à diferença de posologia. Apenas quando a CIM é elevada e se torna mais difícil atingir os índices PK/PD ideais, é possível observar uma diferença de eficácia que possa ser atribuída ao esquema posológico.

A avaliação da resposta clínica pode ser ainda dificultada pelas características do hospedeiro (e a eficácia do seu sistema imunitário), pela eficácia de controlo do foco, pela virulência do microrganismo, a carga microbiana e pelo tempo de evolução da infeção<sup>29</sup>.

#### **1.4 Estudo Clínico: Perfusão contínua da piperacilina/tazobactam**

Foi elaborado um estudo observacional, retrospectivo, caso-controlo para avaliar a eficácia da PC dum antibiótico  $\beta$ -lactâmico, a piperacilina/tazobactam, em doentes críticos, quando comparada com a dose intermitente, convencional. Foram incluídos doentes sépticos admitidos entre 2006 e 2010 em sete UCIs diferentes. O *endpoint* primário foi a mortalidade aos 28 dias. Os outros *outcomes* avaliados foram a demora média e a mortalidade, quer na UCI quer no hospital.

De forma a isolar o efeito da posologia, a PC, de potenciais factores confundentes, apenas foram incluídos os doentes com infeções microbiologicamente documentadas, em que foram isolados microrganismos susceptíveis (*in vitro*) à piperacilina/tazobactam e que o receberam, pelo menos, durante as primeiras 48h após o diagnóstico de infeção. Os doentes selecionados foram emparelhados com recurso a um *propensity score*, traduzindo a probabilidade de estar no grupo de doentes que foram medicados com PC, calculado por regressão logística a partir da sua gravidade clínica (o *Simplified Acute Physiology Score* (SAPS) II score)<sup>30</sup>, da idade, do foco de infeção, da dose diária de antibiótico. Após este emparelhamento, os

grupos resultantes foram novamente comparados, o que permitiu excluir desequilíbrios em variáveis clinicamente relevantes.

Gonçalves Pereira J, Oliveira BS, Janeiro S, Estilita J, Monteiro C, Salgueiro A, Vieira A, Gouveia J, Paulino C, Bento L, Póvoa P. Continuous infusion of piperacillin/tazobactam in septic critically ill patients--a multicenter propensity matched analysis. PLoS One. 2012;7:e49845<sup>31</sup>.

Estudo publicado no *Plos One* (editor: Prof. Jorge Salluh. Editor-in-chief: Prof. Damian Pattinson) Fator de Impacto –3.73

Foram incluídos no estudo 569 doentes. De acordo com a metodologia descrita, foi possível selecionar 173 pares de doentes, os quais receberam piperacilina/tazobactam, metade em PC e metade em dose intermitente. A mortalidade aos 28 dias foi igual nos dois grupos, 28.3% (p=1.0), figura 14. A mortalidade na UCI e hospitalar também foi similar (23.7% vs. 20.2%, p=0.512 e 41.6% vs. 40.5%, p=0.913, respectivamente).

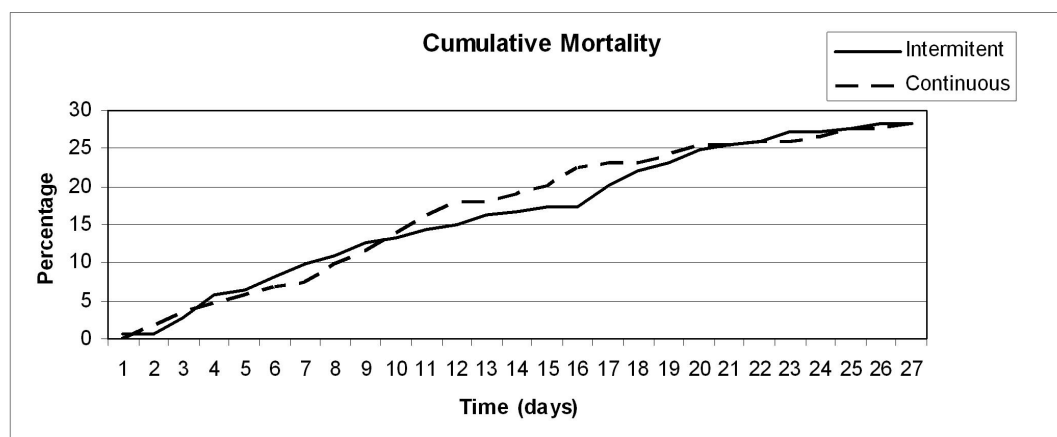


Figura 14- Mortalidade aos 28 dias em doentes medicados com a mesma dose de piperacilina/tazobactam, em perfusão contínua ou em dose intermitente (adaptado de 31 com permissão).

Este resultado foi similar ao observado no estudo de Lodise e col.<sup>17</sup>. Mas nesse estudo foi identificado um grupo de doentes mais graves (com APACHE II>17) onde o aumento do tempo de perfusão da piperacilina/tazobactam se associou à diminuição

da mortalidade. De forma a identificar um fenómeno similar, foi aplicada neste estudo uma estratégia similar à descrita (neste caso, estratificando os doentes com recurso ao SAPS II), de forma a identificar o limiar de gravidade a partir do qual a PC se associava a maior diferença de mortalidade. De acordo com esta metodologia, foi identificado o limiar de SAPS II > 42 como aquele no qual houve maior diferença de mortalidade entre os 2 grupos, PC ou dose intermitente. A análise realizada neste sub-grupo de doentes mais graves mostrou que a mortalidade aos 28 dias foi menor nos doentes que receberam PC (31.4% vs. 35.2%), não sendo essa diferença estatisticamente significativa ( $p=0.66$ ).

Foi feita uma segunda sub-análise, desta vez dos 218 doentes com isolamento de *Pseudomonas aeruginosa*. Com recurso ao mesmo *propensity score* foi possível emparelhar 94 doentes, 80% com infeção do trato respiratório inferior. Estes tinham idade média de 59.8 anos e SAPS II de 48. Nesta análise a mortalidade aos 28 dias foi não significativamente menor nos doentes que receberam o antibiótico de forma intermitente, 19.2% vs. 38.3% (PC);  $p=0.15$ .

(trabalho publicado como abstract *Continuous infusion of piperacillin tazobactam in Pseudomonas aeruginosa infection: A propensity score matched multicenter cohort study*. Oliveira B, Gonçalves-Pereira J, Janeiro S, Estilita J, França C. Intensive Care Med 2012; 38: S63-S64).

## Artigo 4

OPEN ACCESS Freely available online

PLOS ONE

# Continuous Infusion of Piperacillin/Tazobactam in Septic Critically Ill Patients—A Multicenter Propensity Matched Analysis

João Gonçalves-Pereira<sup>1,2\*</sup>, Bruno Serra Oliveira<sup>3</sup>, Sérgio Janeiro<sup>4</sup>, Joana Estilita<sup>5</sup>, Catarina Monteiro<sup>6</sup>, Andrea Salgueiro<sup>6</sup>, Alfredo Vieira<sup>7</sup>, Joao Gouveia<sup>8</sup>, Carolina Paulino<sup>1</sup>, Luis Bento<sup>4</sup>, Pedro Póvoa<sup>1,2</sup>

**1** Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente, Hospital São Francisco Xavier Hospital, CHLO, Lisboa, Portugal, **2** CEDOC, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal, **3** Serviço de Medicina Intensiva, Hospital Santa Maria, CHLN, Lisboa, Portugal, **4** Unidade de Urgência Médica, Hospital São José, CHLC, Lisboa, Portugal, **5** Unidade de Cuidados Intensivos, Hospital Barlavento Algarvio, Portimão, Portugal, **6** Serviço de Medicina Intensiva, Hospital Geral, CHUC, Coimbra, Portugal, **7** Unidade de Cuidados Intensivos, Hospital do Santo Espírito, Évora, Portugal, **8** Unidade de Cuidados Intensivos, Hospital Pulido Valente, CHLN, Lisboa, Portugal

## Abstract

The clinical efficacy of continuous infusion of piperacillin/tazobactam in critically ill patients with microbiologically documented infections is currently unknown. We conducted a retrospective multicenter cohort study in 7 Portuguese intensive care units (ICU). We included 569 critically ill adult patients with a documented infection and treated with piperacillin/tazobactam admitted to one of the participating ICU between 2006 and 2010. We successfully matched 173 pairs of patients according to whether they received continuous or conventional intermittent dosing of piperacillin/tazobactam, using a propensity score to adjust for confounding variables. The majority of patients received 16g/day of piperacillin plus 2g/day of tazobactam. The 28-day mortality rate was 28.3% in both groups ( $p = 1.0$ ). The ICU and in-hospital mortality were also similar either in those receiving continuous infusion or intermittent dosing (23.7% vs. 20.2%,  $p = 0.512$  and 41.6% vs. 40.5%,  $p = 0.913$ , respectively). In the subgroup of patients with a Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II > 42, the 28-day mortality rate was lower in the continuous infusion group (31.4% vs. 35.2%) although not reaching significance ( $p = 0.66$ ). We concluded that the clinical efficacy of piperacillin/tazobactam in this heterogeneous group of critically ill patients infected with susceptible bacteria was independent of its mode of administration, either continuous infusion or intermittent dosing.

**Citation:** Gonçalves-Pereira J, Oliveira BS, Janeiro S, Estilita J, Monteiro C, et al. (2012) Continuous Infusion of Piperacillin/Tazobactam in Septic Critically Ill Patients—A Multicenter Propensity Matched Analysis. PLoS ONE 7(11): e49845. doi:10.1371/journal.pone.0049845

**Editor:** Jorge I. F. Salluh, D'or Institute of Research and Education, Brazil

**Received:** August 30, 2012; **Accepted:** October 12, 2012; **Published:** November 21, 2012

**Copyright:** © 2012 Gonçalves-Pereira et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Funding:** The authors have no support or funding to report.

**Competing Interests:** JGP has received honoraria and served as advisor of Pfizer, Astra-Zeneca, Gilead, Novartis, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, and received an unrestricted research grant from Astra-Zeneca. JG has received consulting honoraria from Novartis. PP has received honoraria and served as advisor of Astra Zeneca, Ely-Lilly, Gilead, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, Novartis and Pfizer and received unrestricted research grants from Brahms and Virogates. All other authors have no competing interests to declare. There are no patents, products in development or marketed products to declare. This does not alter the authors' adherence to all the PLOS ONE policies on sharing data and materials.

\* E-mail: joaogpster@gmail.com

## Introduction

The primary determinant of piperacillin/tazobactam efficacy is the amount of time in which the non-protein bound drug concentration ( $fT$ ) exceeds the minimum inhibitory concentration (MIC) of the microorganism ( $fT > MIC$ ) [1]. Piperacillin/tazobactam was approved to be administered by intermittent dosing. However with intermittent dosing,  $\beta$ -lactams attain a high peak concentration, but the presence of increased clearance can lead to a short half-life and a sub-optimal  $fT > MIC$  [2,3]. Furthermore, optimizing  $fT > MIC$  is particularly difficult for microorganisms with elevated MICs.

Pharmacokinetic studies have shown that prolonging the infusion time provides more consistent serum levels and maximizes  $fT > MIC$  [4,5]. It is unclear, however, if this approach could be translated into better patient outcomes.

Several trials comparing clinical outcomes of extended or continuous infusion of  $\beta$ -lactams with intermittent dosing have been completed, with conflicting results [6,7,8]. Moreover the

interpretation of those studies remains controversial, as most trials were single centre studies, conducted with a small number of patients and failed to control for potentially confounding variables, such as focus of infection or length of hospital stay before inclusion. Besides, two recent meta-analyses failed to show any clinical benefit of extended or continuous infusion of  $\beta$ -lactam antibiotics in these unselected hospitalized patients [9,10] suggesting the need to define sub-groups of patients who might benefit from this strategy.

In clinical practice continuous or extended infusion of piperacillin/tazobactam is often recommended [2,11]. Therefore we intended to analyse if this approach may lead to a significant clinical benefit in an unselected population of critically ill patients.

We performed a multicenter propensity matched analysis comparing continuous infusion with intermittent dosing of piperacillin/tazobactam in critically ill patients with microbiologically documented infections to determine if continuous infusion resulted in improved 28-day survival, compared to conventional intermittent dosing.

## Materials and Methods

### Setting

This study was performed in 7 adult Intensive Care Units (ICU) in Portugal.

All patients admitted to one of the participant ICUs between 1<sup>st</sup> January 2006 and 31<sup>st</sup> December 2010 were eligible for analysis if they received piperacillin/tazobactam during their ICU stay to treat a microbiologically documented sepsis with one or more microorganisms with *in vitro* susceptibility to piperacillin/tazobactam. Microbiologically documented sepsis was considered when a relevant microorganism from a suspected focus of infection was isolated and/or bacteraemia was present. Further inclusion criteria included receiving at least 24 hrs of the studied antibiotic in the ICU.

Piperacillin/tazobactam was administered either by 30 min intermittent dosing or by continuous infusion, after an initial bolus of 4.5 g, according to the attending physician.

We excluded patients with infections caused by piperacillin/tazobactam resistant microorganisms (according to *in vitro* testing), with renal failure (defined as the need of renal replacement therapy during their ICU stay), or with incomplete clinical data. All patients were followed until death or hospital discharge.

Each patient could be included only once. Repeated admissions were discarded from further analysis and only the first admission was considered.

All data from this population were included in a database created specifically to this study.

The Institutional Review Board and Ethics Committee of all participating hospitals approved the research protocol and waived the need for written informed consent due to the observational nature of the study.

### Design

We conducted a retrospective propensity matched cohort study using prospectively collected data. We divided the patient population according to whether they received piperacillin/tazobactam by continuous infusion or conventional intermittent dosing. For the purpose of the study we considered the form of administration in the first 48 hrs.

The primary endpoint was the 28-day all cause mortality. Secondary endpoints were ICU and hospital mortality and length of stay.

### Definitions

Demographic data was collected. Site of admission was classified as emergency room, ward or another ICU. Primary source of infection was divided in lung, intra-abdominal, genitourinary, skin and soft tissue, endovascular (including endocarditis and central venous catheter infections), central nervous system and others. The length of time in the ICU before the diagnosis of infection was divided in 4 sub-groups: less than 72 hrs, 3–7 days; 8–28 days and more than 28 days. Microbiological isolates were aggregated in Gram positive, non fermentative Gram negative or other Gram negative bacteria.

Patients were classified according to the use of systemic steroids, vasopressors and the need of mechanical ventilation.

### Matching by Propensity Score

As this was a nonrandomized study, there was a possibility that there were inherent differences between the two groups. To overcome these limitations, we used a propensity score to match patients according to the mode of piperacillin/tazobactam administration. By using propensity scores, one can better control

for the likelihood of being assigned to a group and therefore reduce occult bias [12]. In our study, we modelled the likelihood of receiving continuous infusion therapy using logistic regression. We included in our regression model gender, age, severity of illness at ICU admission assessed by the Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II score [13], admission from emergency room, ward or another ICU, the use of vasopressors, systemic steroids, invasive mechanical ventilation, source of infection, microbiological isolate and length of time in the ICU before starting piperacillin/tazobactam.

This analysis allowed the calculation of the probability of receiving piperacillin/tazobactam by continuous infusion for each patient. The propensity score area under the receiver operating characteristic curve was 0.74, indicating good discrimination (Hosmer and Lemeshow goodness of fit test,  $p = 0.741$ ).

Subsequently, patients who received piperacillin/tazobactam by continuous infusion were matched with patients treated with intermittent dosing with the nearest propensity score (within a range of 0.01 on a scale from 0 to 1), using a neighbour matching methodology. Matching was performed without knowledge of the patients' outcomes.

The success of this matching was assessed by evaluating differences in individual demographic data (Table 1).

After matching was completed, this new data set constituted our study population to assess the effect of piperacillin/tazobactam mode of administration on outcomes.

### Statistical Analysis

Descriptive statistical analysis was performed. Continuous variables were expressed as median [interquartile range] or mean  $\pm$  standard deviation according to data distribution. Comparisons between infusion groups were performed with paired Student's *t* test for continuous variables or McNemar's test with continuity correction for categorical variables, to account for the matched design.

Cumulative mortality was calculated for continuous and intermittent dosing groups during the first 28 days after receiving the first dose of piperacillin/tazobactam.

Sub-group analyses were performed for patients with pneumonia, for patients treated with monotherapy, for those receiving vasopressors and according to the isolated microorganism (*Pseudomonas aeruginosa*, Gram positive or other Gram negative bacteria). In order to evaluate a potential mortality benefit of continuous infusion in the sub-group of patients with the higher severity scores, as described by Lodise et al [14], we performed a similar analysis using the SAPS II score. Accordingly we stratified the patients to identify the SAPS II cut-off, which allowed splitting the data and select the sub-group with the largest 28-day mortality difference between patients receiving either continuous infusion or intermittent dosing of piperacillin/tazobactam. Chi-square test was used to test association between type of infusion and mortality in these sub-groups. The Mann-Whitney *U* test was used to test association between the type of infusion and the length of stay in patients who were discharged from the ICU and the Hospital.

Data were analyzed using PASW Statistics v.18.0 (SPSS, Chicago, IL). All statistics were two-tailed, and significance level was defined as  $p < 0.05$ .

## Results

During the study period a total of 569 patients admitted to one of the participating ICUs received at least 24 hrs of piperacillin/tazobactam to treat a microbiologically documented sepsis.

**Table 1.** Demographic data from the selected matched cohort.

	Intermittent Dosing (n = 173)	Continuous Infusion (n = 173)	P Value
<b>Male Sex</b>	114 (65.9%)	114 (65.9%)	1.0*
<b>Age (years)</b>	60.7 ± 18.2	60.8 ± 18.9	0.94**
<b>Local of admission</b>			0.803*
Emergency room	106 (61.3%)	107 (61.8%)	
Ward	64 (37%)	62 (35.8%)	
Another ICU	3 (1.7%)	4 (2.3%)	
<b>SAPS II</b>	47.7 ± 14.7	47.5 ± 14.8	0.909**
<b>Time in the ICU before piperacillin/tazobactam</b>			0.845*
<72 hrs	96 (55.5%)	94 (54.3%)	
3–7 days	42 (24.3%)	38 (22%)	
8–28 days	30 (17.3%)	35 (20.2%)	
>28 days	5 (2.9%)	6 (3.5%)	
<b>Systemic steroids</b>	80 (46.2%)	87 (50.3%)	0.5*
<b>Vasopressors</b>	97 (56.1%)	96 (55.5%)	1.0*
<b>Invasive mechanical ventilation</b>	162 (93.6%)	159 (91.3%)	0.557*
<b>Infection source</b>			0.739*
Lung	125 (72.3%)	120 (69.4%)	
Intra-abdominal	22 (12.7%)	21 (12.1%)	
Genito-Urinary	14 (8.1%)	16 (9.2%)	
Skin and Soft tissue	4 (2.3%)	4 (2.3%)	
Blood stream infections	8 (4.6%)	12 (6.9%)	
<b>Isolated bacteria</b>			0.387*
NFGNB	79 (45.7%)	78 (45.1%)	
Other Gram negative	64 (37%)	62 (35.8%)	
Gram positive	30 (17.3%)	33 (19.1%)	

SAPS II - Simplified Acute Physiology Score; ICU - Intensive Care Unit; NFGNB - Non-fermenting Gram-negative bacteria.

Data presented as mean ± standard deviation or N (percentage).

\*McNemar's test;

\*\*Paired Student's t test.

doi:10.1371/journal.pone.0049845.t001

According to the propensity score a total of 173 pairs (N = 346 patients, 61% of total population) were successfully matched and enrolled in the study. Groups were well balanced as shown in Table 1.

The main focus of infection was the lung, which constituted 70.8% of all infections. Gram-negative bacteria were predominant (81.8%) in all studied focus of infection (Table 2). *Pseudomonas aeruginosa* was the most common isolate overall (34.4%). Besides *Staphylococcus aureus* (N = 28), *Escherichia coli* (N = 47) and *Klebsiella pneumoniae* (N = 37) were also commonly found.

The vast majority of patients in both groups received 16 g of piperacillin plus 2 g of tazobactam per day (80.9% of the intermittent dosing group and 79.2% of the continuous infusion group). The mean daily doses of piperacillin were 14.9 g and 14.8 g, respectively (p = 0.84). A second antibiotic, effective against the isolated microorganism, was given to 31.2% of patients, 29.5% of those receiving intermittent dosing and 32.9% continuous infusion (p = 0.77).

A total of 98 patients (28.3%) died in the first 28 days after starting piperacillin/tazobactam. No differences were found related to the piperacillin/tazobactam mode of administration, with 49 deaths in each group (p = 1.0). Mortality in the ICU was also similar (continuous infusion 23.7% and intermittent dosing 20.2%, p = 0.512) as well as in-hospital mortality, 41.6% and

40.5% respectively (p = 0.913) – Table 3. Cumulative mortality in the first 28 days after starting piperacillin/tazobactam is shown in Figure 1. No significant differences in 28-day mortality were also noted in any of the studied sub-groups (Table 4).

Stratifying patients according to SAPS II score allowed us to identify the sub-group of patients with the largest 28-day mortality difference. Patients with a SAPS II score above 42, had a 28-day mortality rate of 35.2% when receiving piperacillin/tazobactam by intermittent dosing and 31.4% if receiving continuous infusion, but again this difference was not statistically significant (p = 0.66).

Among the patients discharged from the ICU, the median length of ICU stay was similar for both groups (12.0 and 11.5 days, respectively). In-hospital duration of stay was also not different (Table 3).

## Discussion

In this study we addressed the use of piperacillin/tazobactam for the treatment of microbiologically documented infections caused by susceptible species in critically ill patients. In this cohort of patients, mostly treated with 16g/day of piperacillin plus 2g/day of tazobactam, we found continuous infusion to be as effective as conventional intermittent dosing, even in the most severe patient sub-group.



**Table 2.** Main microorganisms isolated.

	Intermittent Dosing	Continuous Infusion
<b>Lung</b>		
<b>Gram-negative</b>	<b>104</b>	<b>98</b>
<i>Enterobacter cloacae</i>	10	4
<i>Escherichia coli</i>	14	9
<i>Haemophilus influenzae</i>	8	10
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	14	9
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	45	45
Other NFGNB	3	4
Other Gram-negative	10	17
<b>Gram-positive</b>	<b>21</b>	<b>22</b>
<i>Staphylococcus aureus</i>	11	14
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	5	7
Other Gram-positive	5	1
<b>Abdomen</b>		
<b>Gram-negative</b>	<b>20</b>	<b>20</b>
<i>Escherichia coli</i>	2	6
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12	7
Other Gram-negative	2	2
<b>Gram-Positive</b>	<b>2</b>	<b>1</b>
<b>Other</b>		
<b>Gram-negative</b>	<b>18</b>	<b>23</b>
<i>Escherichia coli</i>	4	12
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3	2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4	6
Other Gram-negative	7	3
<b>Gram-Positive</b>	<b>8</b>	<b>9</b>
<i>Enterococcus faecalis</i>	2	3
<i>Staphylococcus aureus</i>	4	5
Other Gram-positive	2	1

All included microorganisms had *in vitro* susceptibility to piperacillin/tazobactam.

NFGNB – Non-fermenting Gram-negative bacteria.

doi:10.1371/journal.pone.0049845.t002

The  $\beta$ -lactam antibiotics, including piperacillin/tazobactam, due to their large antimicrobial spectrum and low toxicity, are among the first line therapy in critically ill septic patients. There is large evidence that its pharmacodynamic target, associated with the maximal microbiological effect, is the time during which the non-protein bound drug concentration exceeds the MIC of the organism ( $fT > MIC$ ) [11]. Therefore extended or even continuous infusion of  $\beta$ -lactam antibiotics has gained enthusiasm, since an improved profile of  $\beta$ -lactams and a longer bacterial exposure can be expected [15,16]. Several studies reported small benefits of continuous infusion which has further been supported by pharmacodynamic modelling studies [9].

Continuous infusion has also been shown to increase piperacillin/tazobactam lung epithelial lining fluid concentration [17] but only in patients with normal renal function. No differences were found in patients with moderate renal failure (creatinine clearance  $< 50$  mL/min) and no survival benefit has been reported [17].

In a retrospective cohort study of patients with ventilator-associated pneumonia, Lorente et al [18] identified a higher survival rate in patients receiving continuous infusion (90.5%) compared with conventional intermittent dosing, 59.6%. Reduced mortality with extended infusion piperacillin/tazobactam (4-hour infusion) was also described in a single-center cohort study of 194 seriously ill patients with *Pseudomonas aeruginosa* infection [14]. However, in this study, only in the subset of the more severe patients (according to an Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score [19] higher than 17) a lower 14-day mortality rate was associated with extended infusion (12.2% vs. 31.6%;  $p = 0.04$ ).

In contrast to our study, both these studies were single centre, addressing only a specific population, ventilator associated pneumonia [18] and *Pseudomonas aeruginosa* infection [14]. Moreover patients were not matched according to clinical variables and unknown bias may have been introduced.

Pharmacodynamic modelling had also suggested a potential benefit of extended or continuous infusion of  $\beta$ -lactams antibiotics in outcome, but this was especially noted for bacteria with a high MIC, near the antibiotic susceptibility breakpoint [20,21]. Although we did not evaluate the MICs of all isolated bacteria, we exclude patients with resistant or intermediate isolated microorganisms.

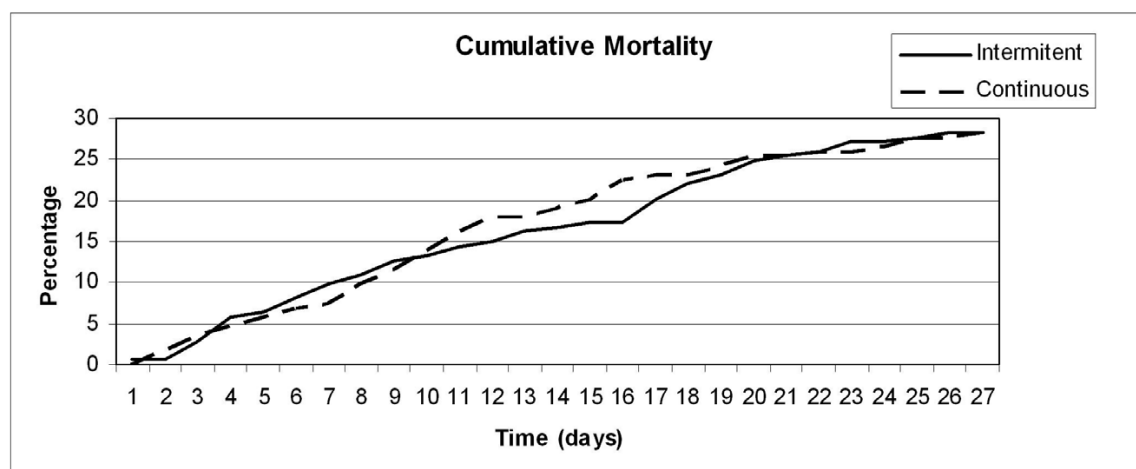
A recently published randomized control single center trial compared another  $\beta$ -lactam, meropenem, either in continuous infusion or in intermittent dosing, in 240 ICU young patients (mean age 46 years), mostly with hospital acquired infections [7]. There was no survival benefit in the overall population (83.0% in the continuous infusion group and 75.0% in the intermittent dosing group;  $p = 0.18$ ) or in the sub-group with the higher APACHE II score (75.5% vs. 79.2%;  $p = 0.81$ ). Although patients in the intermittent dosing group received a high meropenem dose (6g/day), those who receive continuous infusion had a higher rate of microbiological success [Odds Ratio - 2.98 (95% confidence interval 1.05 to 8.44;  $p = 0.04$ ) and a lower length of stay in the ICU, despite receiving a lower total dose of meropenem.

Two recently published meta-analysis of randomized, prospective studies also failed to show any survival benefit of the mode of  $\beta$ -lactam antibiotics administration, extended or continuous infusion [9,10] with odds ratio of 1.0 and 0.92, respectively.

To identify any subset of patients who had a significant mortality benefit of continuous infusion in our study, we stratify our population according to their severity scores, as was described in the study of Lodise et al [14]. Accordingly we found that the largest mortality difference was in the subset of patients with a SAPS II  $> 42$ . Using that cut-off, a non significant lower mortality rate (31.4% vs. 35.2%) in patients receiving continuous infusion was noted. To adequately confirm this difference (with a power of 80%), a study including 4822 patients would have been needed.

The clinical benefits of continuous infusion of piperacillin/tazobactam may be mostly noted in patients infected with bacteria with high MIC, in whom conventional intermittent dosing may fail to achieve the pharmacodynamic target ( $fT > MIC$ ), in immunocompromised patients [22] and in patients with increased  $\beta$ -lactam clearance (closely related to creatinine clearance), who may also be at risk of underdosing and, consequently, therapeutic failure [23,24,25]. However the use of high  $\beta$ -lactam antibiotics dose (as in the study of Chytra et al [7]) may overcome any potential limitations of intermittent dosing. This could have also contributed to our findings.

An increase in creatinine clearance, which is usually related to a shorter  $fT > MIC$  of  $\beta$ -lactam antibiotics, has been shown to be a common finding in septic surgical or trauma patients [26] and also



**Figure 1. Cumulative mortality in the first 28 days after starting piperacillin/tazobactam therapy either in continuous infusion (dashed line) or 30 min bolus dosing (solid line).**  
doi:10.1371/journal.pone.0049845.g001

in medical patients [27]. An effort to identify easily available clinical markers of patients at risk for underdosing, who might benefit from an improved pharmacokinetic dosing guidance (including continuous infusion of  $\beta$ -lactam antibiotics) is currently underway [28,29].

A large volume of distribution is also common in critically ill septic patients. Therefore failure to give an appropriate loading dose may also lead to an initially low  $fT > MIC$  [30]. However, due to the fact that volume of distribution and half-life are directly proportional, the enhanced volume of distribution can increase drug half-life (and consequently  $fT > MIC$ ) [31], as long as drug clearance remains unchanged.

Critically ill patients with organ dysfunction commonly experience drug accumulation and toxicity [32] and this may easily go unrecognized [33,34]. Consequently therapeutic drug monitoring has been proposed as a valuable tool to help guide antibiotic therapy, unveiling both under and overdosing [35,36]. Presently this is only commonly available for aminoglycosides and vancomycin. Furthermore, better guidance of the ideal therapeutic targets of  $\beta$ -lactam antibiotics are probably needed [37].

As far as we are aware, this is the largest study evaluating the outcomes of patients treated with continuous infusion of a  $\beta$ -lactam antibiotic, evaluating 346 patients. Moreover it is a multicenter study which included critically ill patients with different microbiologically documented infections caused by bacteria susceptible to the study drug, matched by a propensity based analysis. We believe that this data suggests that the use of continuous infusion of 16g/day of piperacillin plus 2g/day of tazobactam in a heterogeneous group of critically ill patients is not associated with a decrease in mortality. Studies to identify subgroups of critically ill patients who could benefit from this strategy are warranted.

However our study has also some limitations. First we did not measure piperacillin/tazobactam concentrations. Also, data on bacteria MIC was not available for analysis. Therefore we were not able to identify patients who did not attain the piperacillin/tazobactam pharmacodynamic target or who had toxic concentrations. We also cannot exclude an eventual difference of efficacy of continuous infusion of piperacillin/tazobactam in patients infected with borderline resistant bacteria, as we only included

**Table 3. Outcomes of patients treated with piperacillin/tazobactam, either as continuous infusion or intermittent dosing.**

	Continuous Infusion (n = 173)	Intermittent dosing (n = 173)	P value
<b>28-day mortality</b>	28.3%	28.3%	1.0 <sup>*</sup>
<b>ICU mortality</b>	23.7%	20.2%	0.512 <sup>*</sup>
<b>In-Hospital mortality</b>	41.6%	40.5%	0.913 <sup>**</sup>
<b>Length of ICU stay<sup>1</sup></b>	12 [14]	11.5 [11]	0.582 <sup>**</sup>
<b>Length of Hospital stay<sup>2</sup></b>	30 [32]	31 [54]	0.475 <sup>**</sup>
<b>SAPS II &gt; 42 (N, 28 day mortality)</b>	105, 31.4%	108, 35.2%	0.66 <sup>#</sup>

<sup>1</sup>Patients discharged from ICU;

<sup>2</sup>Patients discharged from hospital.

ICU – Intensive Care Unit; SAPS – Simplified Acute Physiology Score.

Data presented as percentage or median [Interquartile Range].

<sup>\*</sup>McNemar's test;

<sup>\*\*</sup>Mann Whitney U test;

<sup>#</sup>Chi Square test.

doi:10.1371/journal.pone.0049845.t003



**Table 4.** Sub-group analyses of 28-day mortality.

	N	28-day Mortality	P value
<b>Vasopressors</b>			0.88
Intermittent dosing	97	32%	
Continuous infusion	96	30.2%	
<b>Antibiotic Monotherapy</b>			0.86
Intermittent dosing	116	28.4%	
Continuous infusion	122	27.0%	
<b>Pneumonia</b>			0.85
Intermittent dosing	125	29.6%	
Continuous infusion	120	30.3%	
<b><i>P. aeruginosa</i> Infection</b>			0.84
Intermittent dosing	61	29.5%	
Continuous infusion	58	32.8%	
<b>Gram positive bacteria</b>			1.0
Intermittent dosing	30	30.0%	
Continuous infusion	33	30.3%	
<b>Other Gram negative bacteria</b>			0.86
Intermittent dosing	82	26.8%	
Continuous infusion	82	24.4%	

doi:10.1371/journal.pone.0049845.t004

patients with susceptible bacteria. Second this was a retrospective study, addressing a heterogeneous ICU population and, despite the matching, some unknown bias may have occurred. Besides, we recognize that our sample may have been underpowered to unveil differences in some sub-groups of interest. Finally we did not analyse data on antibiotic duration or recurrent infection, as several patients were discharged from the ICU while still receiving the antibiotic.

## Conclusions

In this cohort of heterogeneous critically ill patients with infections caused by susceptible bacteria, the clinical efficacy of 16g/day of piperacillin plus 2g/day of tazobactam was independent of the mode of administration, either continuous infusion or conventional intermittent dosing.

## Author Contributions

Conceived and designed the experiments: JGP CP LB PP. Performed the experiments: JGP SJ CM AS JG AV JE BSO. Analyzed the data: JGP BSO JE PP. Wrote the paper: JGP BSO PP.

## References

- Drusano GL (2004) Antimicrobial pharmacodynamics: critical interactions of 'bug and drug'. *Nat Rev Microbiol* 2: 289–300.
- Roberts J, Lipman J, Blot S, Rello J (2008) Better outcomes through continuous infusion of time-dependent antibiotics to critically ill patients? *Curr Opin Crit Care* 14: 390.
- Lipman J, Wallis SC, Rickard C (1999) Low plasma cefepime levels in critically ill septic patients: pharmacokinetic modeling indicates improved troughs with revised dosing. *Antimicrob Agents Chemother* 43: 2559–2561.
- De Jongh R, Hens R, Basma V, Mouton JW, Tulkens PM, et al. (2008) Continuous versus intermittent infusion of temocillin, a directed spectrum penicillin for intensive care patients with nosocomial pneumonia: stability, compatibility, population pharmacokinetic studies and breakpoint selection. *J Antimicrob Chemother* 61: 382–388.
- Roberts JA, Kirkpatrick CM, Roberts MS, Dalley AJ, Lipman J (2009) First-dose and steady-state population pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin by continuous or intermittent dosing in critically ill patients with sepsis. *Int J Antimicrob Agents* 35: 156–163.
- Georges B, Conil JM, Seguin T, Dieye E, Cougot P, et al. (2008) Cefepime in intensive care unit patients: validation of a population pharmacokinetic approach and influence of covariables. *Int J Clin Pharmacol Ther* 46: 157–164.
- Chytra I, Stepan M, Benes J, Pelnar P, Zidkova A, et al. (2012) Clinical and microbiological efficacy of continuous versus intermittent application of meropenem in critically ill patients: a randomized open-label controlled trial. *Crit Care* 16: R113.
- Roberts JA, Boots R, Rickard CM, Thomas P, Quinn J, et al. (2007) Is continuous infusion ceftriaxone better than once-a-day dosing in intensive care? A randomized controlled pilot study. *J Antimicrob Chemother* 59: 285–291.
- Roberts JA, Webb S, Paterson D, Ho KM, Lipman J (2009) A systematic review on clinical benefits of continuous administration of beta-lactam antibiotics. *Crit Care Med* 37: 2071–2078.
- Tamma PD, Putcha N, Suh YD, Van Arendonk KJ, Rinke ML (2011) Does prolonged beta-lactam infusions improve clinical outcomes compared to intermittent infusions? A meta-analysis and systematic review of randomized, controlled trials. *BMC Infect Dis* 11: 181.
- Roberts JA, Lipman J (2009) Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med* 37: 840–851; quiz 859.
- Joffe MM, Rosenbaum PR (1999) Invited commentary: propensity scores. *Am J Epidemiol* 150: 327–333.
- Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F (1993) A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 270: 2957–2963.
- Lodise TP Jr, Lomaestro B, Drusano GL (2007) Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: clinical implications of an extended-infusion dosing strategy. *Clin Infect Dis* 44: 357–363.
- Nicolau DP (2008) Pharmacodynamic optimization of beta-lactams in the patient care setting. *Crit Care* 12 Suppl 4: S2.
- Kasiakou SK, Sermaides GJ, Michalopoulos A, Soteriades ES, Falagas ME (2005) Continuous versus intermittent intravenous administration of antibiotics: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis* 5: 581–589.
- Boselli E, Breilh D, Rimmele T, Guillaume C, Xuereb F, et al. (2008) Alveolar concentrations of piperacillin/tazobactam administered in continuous infusion to patients with ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 36: 1500–1506.
- Lorente L, Jimenez A, Martin MM, Iribarren JL, Jimenez JJ, et al. (2009) Clinical cure of ventilator-associated pneumonia treated with piperacillin/tazobactam administered by continuous or intermittent infusion. *Int J Antimicrob Agents* 33: 464–468.
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE (1985) APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 13: 818–829.
- Rafati MR, Rouini MR, Mojtahedzadeh M, Najafi A, Tavakoli H, et al. (2006) Clinical efficacy of continuous infusion of piperacillin compared with intermittent dosing in septic critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents* 28: 122–127.
- Lipman J, Wallis SC, Rickard CM, Fraenkel D (2001) Low cefipime levels during twice daily dosing in critically ill septic patients: pharmacokinetic modelling calls for more frequent dosing. *Intensive Care Med* 27: 363–370.
- Bodey GP, Ketchel SJ, Rodriguez V (1979) A randomized study of carbenicillin plus cefamandole or tobramycin in the treatment of febrile episodes in cancer patients. *Am J Med* 67: 608–616.
- Lipman J, Wallis SC, Boots RJ (2003) Cefepime versus cefipime: the importance of creatinine clearance. *Anesth Analg* 97: 1149–1154.
- Shikuma LR, Ackerman BH, Weaver RH, Solem LD, Strate RG, et al. (1990) Effects of treatment and the metabolic response to injury on drug clearance: a prospective study with piperacillin. *Crit Care Med* 18: 37–41.
- Conil JM, Georges B, Mimoz O, Dieye E, Ruiz S, et al. (2006) Influence of renal function on trough serum concentrations of piperacillin in intensive care unit patients. *Intensive Care Med* 32: 2063–2066.

## Piperacillin/Tazobactam Continuous Infusion

26. Fuster-Lluch O, Geronimo-Pardo M, Peyro-Garcia R, Lizan-Garcia M (2008) Glomerular hyperfiltration and albuminuria in critically ill patients. *Anaesth Intensive Care* 36: 674–680.
27. Baptista JP, Udy AA, Sousa E, Pimentel J, Wang L, et al. (2011) A comparison of estimates of glomerular filtration in critically ill patients with augmented renal clearance. *Crit Care* 15: R139.
28. Roberts JA, Roberts MS, Semark A, Udy AA, Kirkpatrick CM, et al. (2011) Antibiotic dosing in the 'at risk' critically ill patient: Linking pathophysiology with pharmacokinetics/pharmacodynamics in sepsis and trauma patients. *BMC Anesthesiol* 11: 3.
29. Roberts JA, De Waele JJ, Dimopoulos G, Koulenti D, Martin C, et al. (2012) DALL: Defining Antibiotic Levels in Intensive care unit patients: a multi-centre point of prevalence study to determine whether contemporary antibiotic dosing for critically ill patients is therapeutic. *BMC Infect Dis* 12: 152.
30. Taccone FS, Laterre PF, Dugernier T, Spapen H, Delattre I, et al. (2010) Insufficient beta-lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock. *Crit Care* 14: R126.
31. Bourget P, Lesne-Hulin A, Le Reveille R, Le Bever H, Carsin H (1996) Clinical pharmacokinetics of piperacillin-tazobactam combination in patients with major burns and signs of infection. *Antimicrob Agents Chemother* 40: 139–145.
32. Uldemolins M, Roberts JA, Lipman J, Rello J (2011) Antibiotic dosing in multiple organ dysfunction syndrome. *Chest* 139: 1210–1220.
33. Chapuis TM, Giannoni E, Majcherczyk PA, Chiolerio R, Schaller MD, et al. (2010) Prospective monitoring of cefepime in intensive care unit adult patients. *Crit Care* 14: R51.
34. Singer M, Glynn P (2005) Treating critical illness: the importance of first doing no harm. *PLoS Med* 2: e167.
35. Roberts JA, Uldemolins M, Roberts MS, McWhinney B, Ungerer J, et al. (2010) Therapeutic drug monitoring of beta-lactams in critically ill patients: proof of concept. *Int J Antimicrob Agents* 36: 332–339.
36. Sime FB, Roberts MS, Peake SL, Lipman J, Roberts JA (2012) Does Beta-lactam Pharmacokinetic Variability in Critically Ill Patients Justify Therapeutic Drug Monitoring? A Systematic Review. *Annals of Intensive Care* 2: 35.
37. Goncalves-Pereira J, Povoas P (2011) Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of beta-lactams. *Crit Care* 15: R206.

## Parte II - Antibióticos concentração dependente

Os aminoglicosídeos são antibióticos bactericidas, com *time to kill* muito rápido, ou seja verifica-se morte bacteriana rapidamente após o início de perfusão do antibiótico<sup>32</sup>. Sob o ponto de vista PD, a sua eficácia relaciona-se com a Cmax, nomeadamente com a proporção entre a Cmax e a CIM bacteriana<sup>33</sup>. Quanto maior esta proporção, mais rápida é a morte bacteriana.

Esta eficácia PD tem tradução clínica. Foi demonstrada associação entre uma Cmax de gentamicina superior a 10\*CIM (nas primeiras 48h de terapêutica) e o aumento da taxa de resolução da infeção até ao 7º dia de terapêutica<sup>33</sup>, nomeadamente apirexia e normalização da contagem leucocitária.

A posologia ideal desta classe de antibióticos é assim determinada pelas suas características PD e também pelo seu efeito pós-antibiótico. Este último é ele próprio diretamente relacionado com a Cmax, sendo tão mais prolongado quanto maior a proporção Cmax/CIM e, logo a velocidade de morte bacteriana. Consequentemente, a posologia deve privilegiar a obtenção de concentrações elevadas, de acordo com este perfil PK/PD, para maximizar a sua eficácia<sup>34</sup>, com intervalos prolongados, para minimizar a sua toxicidade, como se discutirá mais à frente.

Para otimizar a eficácia da gentamicina contra a *Pseudomonas aeruginosa*, foi proposta uma dose de 7 mg/kg, a que corresponderia uma Cmax de 20 mcg/mL, assumindo um Vd de 0.26 L/kg<sup>35</sup>. Esta concentração seria suficiente para ter um Cmax/CIM superior a 10 para 90% das *Pseudomonas aeruginosa* isoladas. Os mesmos autores desenvolveram um normograma para facilitar a sua posologia subsequente, o qual se baseia na concentração sérica do antibiótico medida 6h após ser atingida a Cmax. A dose administrada a cada momento era sempre a mesma (para manter a sua eficácia), variando o intervalo de acordo com a concentração medida, de forma a diminuir a sua acumulação e toxicidade (figura 15).

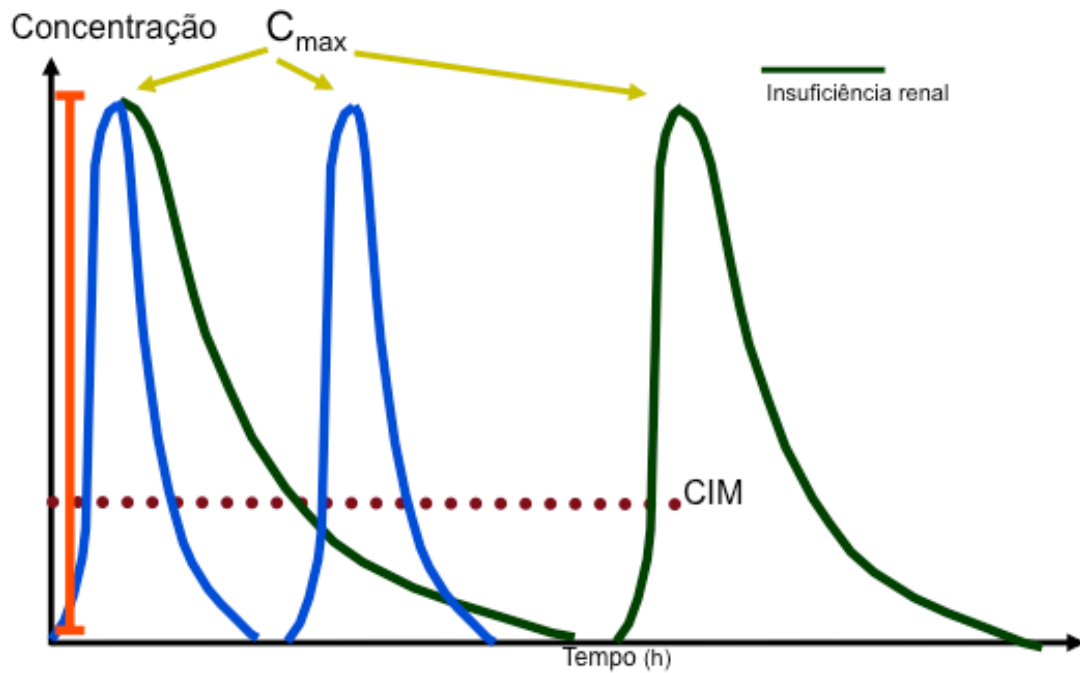


Figura 15- Posologia dos aminoglicosídeos de acordo com a sua farmacodinâmica. Quando há insuficiência renal (linha verde) há atraso na eliminação. Deve ser mantida a dose administrada para se assegurar que a proporção entre a concentração máxima ( $C_{max}$ ) e a concentração inibitória mínima (CIM) se mantém adequada. O intervalo deve ser alargado para impedir a acumulação.

A nefrotoxicidade associada aos aminoglicosídeos limita o seu âmbito de utilização. A introdução da TDM e a utilização de instrumentos informáticos para o cálculo da sua PK, tem aumentado a segurança da sua utilização. Assim, embora num estudo de 373 doentes com endocardite medicados com gentamicina, se tenha verificado um decréscimo de cerca de 0.5% por dia no Cl Cr, essa alteração reverteu completamente após a suspensão do fármaco, não influenciando qualquer *outcome*, quer assistencial quer da própria função renal<sup>36</sup>.

A optimização PK/PD dos aminoglicosídeos, nomeadamente  $C_{max}$  elevada e prolongamento do tempo entre administrações pode, paradoxalmente, reduzir esta incidência de nefrotoxicidade<sup>34</sup>. Tal é atribuível ao facto de a ligação dos aminoglicosídeos aos tecidos vestibular e renal se processar através dum transportador saturável pelo que, quando a concentração ultrapassa esse limiar de saturação, é atingido o máximo de acumulação tecidular. Logo, quando toda a dose é administrada num curto espaço de tempo, fica limitada no tempo a exposição destes

tecidos ao fármaco, ao contrário do que acontecia quando o mesmo era administrado em doses menores, de forma intermitente.

O prolongamento do intervalo entre administrações permite também aos tecidos mais tempo para libertarem o aminoglicosídeo acumulado (fase  $\gamma$  da curva concentração-tempo)<sup>37</sup>, incluindo o tecido cortical renal<sup>38</sup>. É recomendado um intervalo livre de 2-4h após a concentração do aminoglicosídeo ser inferior ao seu limiar de detecção (quando se inicia a fase  $\gamma$ ) para completar esse processo e diminuir a toxicidade<sup>39</sup>.

Esta estratégia de C<sub>max</sub> elevada e intervalos prolongados contribui também para diminuir a resistência adaptativa bacteriana, fenómeno identificado *in vitro* e que consiste na diminuição transitória da sensibilidade dos bacilos Gram negativo aos aminoglicosídeos após a sua exposição aos mesmos<sup>40</sup>, a qual resolve em cerca de 12-24h, desde que cesse a exposição ao antibiótico.

## 2.1 Monitorização da PK

A monitorização da concentração sérica dos aminoglicosídeos foi introduzida como tecnologia *point of care* para facilitar a prevenção da sua toxicidade. A mesma tecnologia foi posteriormente utilizada para, baseada na interpretação da PD destes fármacos, otimizar a sua atividade bactericida<sup>37</sup>.

Estes antibióticos, sendo hidrofílicos, têm baixa afinidade pelos tecidos (com a exceção do córtex renal), distribuindo-se predominantemente pelo sangue e líquido intersticial. Logo o seu V<sub>d</sub> é relativamente baixo, cerca de 0.2-0.26 L/Kg, volume que corresponde a esses dois compartimentos extra-celulares. Estes fármacos são eliminados quase exclusivamente por filtração glomerular. Aproximadamente 60% da dose administrada aparece na urina na sua forma ativa até às 6 horas e 85% até às 24 horas, sendo a sua T<sub>1/2</sub> aproximadamente 2.5 a 3 horas (gentamicina)<sup>37</sup>.

Existe, no entanto, variabilidade inter-individual significativa, quer do V<sub>d</sub> (e consequentemente da C<sub>max</sub>), quer da Cl (e logo da concentração de vale e T<sub>1/2</sub>). Nos doentes críticos, o V<sub>d</sub> dos aminoglicosídeos é habitualmente superior ao observado nos voluntários saudáveis<sup>41</sup>, podendo chegar a 3 vezes mais alto, 0.73 L/kg<sup>42</sup>.

Estas alterações dos parâmetros PK são influenciadas pela própria evolução da infeção, tendendo a normalizar com a resolução do quadro clínico, pelo que existe não apenas variabilidade inter-individual, mas também intra-individual, ao longo do tempo de evolução da doença<sup>43</sup>. Consequentemente, os cálculos de PK que se baseiam exclusivamente na utilização de normogramas, assumindo Vd e Cl fixos, não refletem o comportamento de cada doente crítico e podem levar à sub ou sobrestimação da dose necessária<sup>44</sup>, mesmo quando são doseadas concentrações séricas isoladas<sup>45</sup>.

Esta variabilidade da PK, quer do Vd quer da Cl, foi demonstrada mesmo em doentes não críticos e com função renal normal<sup>46</sup>.

## **2.2 Aplicação da TDM aos aminoglicosídeos**

Tendo em atenção a variabilidade dos parâmetros PK dos aminoglicosídeos bem como a relação próxima entre o seu perfil concentração-tempo, a sua eficácia e toxicidade, foi proposta a TDM para otimizar o seu uso.

Esta monitorização é facilitada pelo facto de estes fármacos apresentarem uma cinética de eliminação de primeira ordem, ou seja, por cada  $T_{1/2}$  a sua concentração diminui proporcionalmente à concentração (para metade em cada  $T_{1/2}$ ). Assim o doseamento de dois níveis séricos diferentes, a Cmax e um segundo, medido entre a 8ª e a 12ª hora após a administração do fármaco, permite determinar a curva de concentração-tempo bem como calcular os parâmetros PK mais relevantes<sup>47</sup>. Desta forma é possível determinar a dose e horário adequados para a administração subsequente, respeitando o tempo necessário para a fase de eliminação tecidual, conforme exposto anteriormente.

Para estes cálculos, é assumido um modelo de PK monocompartimental, tal como descrito por Sawchuk e Zaske<sup>48</sup>. Através deste modelo é calculada a constante de eliminação (Kel), que corresponde à fração do volume de distribuição da qual o fármaco é extraído por unidade de tempo e que é inversamente proporcional à  $T_{1/2}$ . A Kel pode ser calculada a partir da variação da concentração do fármaco ao longo do tempo, pelo método simplificado de Sawchuk e Zaske<sup>48</sup> ( $Kel = \ln(C_{max} / C_{vale}) / (T_{vale} - T_{max})$ ), sendo T vale e T max a hora em que foram colhidas as amostras de sangue.

Note-se que a  $C_{max}$  dos aminoglicosídeos é também calculada, uma vez que a mesma deve ser determinada após ser atingida a fase de equilíbrio, ou seja cerca de 60 min após o início da administração do antibiótico. À concentração doseada é necessário somar a quantidade de fármaco já eliminada nesse mesmo tempo.

O  $V_d$  é função da massa corporal, sendo calculado em L/kg. O seu cálculo deve ter em consideração o peso ajustado ( $\text{peso ideal} + (\text{peso total} - \text{peso ideal}) \cdot 0.4$ ), pois no tecido adiposo (que corresponde a essa diferença de peso) a concentração destes fármacos é apenas cerca de 40% da do restante organismo.

Estes cálculos são facilitados por instrumentos informáticos que permitem calcular os parâmetros PK e as curvas de concentração. Através deles é possível ajustar a posologia individual e prever as novas concentrações de forma mais eficiente do que a abordagem empírica, guiada ou não por normogramas<sup>49</sup>.

Esta estratégia de monitorização PK individual pode ser usada em conjunto com modelos de PK populacional (através de análise Bayesiana), para diminuir o impacto de eventuais erros laboratoriais ou de registo na hora de colheita das amostras.

### **2.3 Estudo Clínico: A PK da primeira dose de gentamicina**

Com base nestes conceitos, foi realizado um estudo observacional para avaliação da PK inicial da gentamicina numa população de doentes sépticos agudos graves, em duas UCIs diferentes. O objectivo primário do estudo foi avaliar a adequação da  $C_{max}$  após a primeira dose de antibiótico.

Acessoriamente pretendeu-se confirmar experimentalmente que a concentração máxima é apenas função da dose e do  $V_d$ , ou seja independente da função renal, da idade e da gravidade clínica, tal como teoricamente previsto. Por último foi avaliada a correlação entre variáveis clínicas e demográficas facilmente disponíveis e o  $V_d$ , potencialmente úteis para o cálculo da dose inicial ideal.

Foram incluídos 32 doentes infetados, internados nas duas UCIs participantes, entre Janeiro de 2006 e Junho de 2008, os quais foram medicados com gentamicina com intenção terapêutica. A sua idade mediana foi de 68 anos.

Para este estudo, a concentração alvo de gentamicina, a ser atingida logo após a primeira dose, foi de 16 mg/L<sup>32</sup>. Só foram incluídos doentes nos quais estava disponível a determinação da Cmax da gentamicina logo após a primeira dose. A dose mediana administrada foi de 7.4 mg/kg, em perfusão de 30 ou 60 min.

Gonçalves-Pereira J, Martins A, Póvoa P. Pharmacokinetics of gentamicin in critically ill patients : pilot study evaluating the first dose. Clin Microbiol Infect. 2010; 16:1258-63<sup>50</sup>.

Estudo publicado no *Clinical Microbiology and Infection* (editor: Prof. Dietrich Mack. Editor-in-chief: Prof. Didier Raoult) Fator de Impacto – 4.874

### **2.3.A Resultados**

Foi identificado um aumento significativo do Vd, cerca de 50%, sendo a mediana do mesmo de 0.41 L/kg (intervalo interquartil de 0.1 L/kg). Consequentemente a Cmax foi mais baixa que o previsto: apenas 50% dos doentes tiveram concentração superior a 16 mg/L e 31.3% uma concentração superior a 20 mg/L. Este aumento do Vd não se correlacionou com nenhum dos índices avaliados, nomeadamente o *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) score<sup>51</sup>, a idade, o Charlson Comorbidity Index<sup>52</sup> (figura 16). Nesta população, o Vd foi significativamente mais elevado nos doentes do sexo feminino (0.51 vs 0.39 L/kg; p=0.002). Deve ser notado que neste estudo, para os cálculos da PK, foi usado o peso ajustado, o qual entra em linha de conta com o sexo do doente.



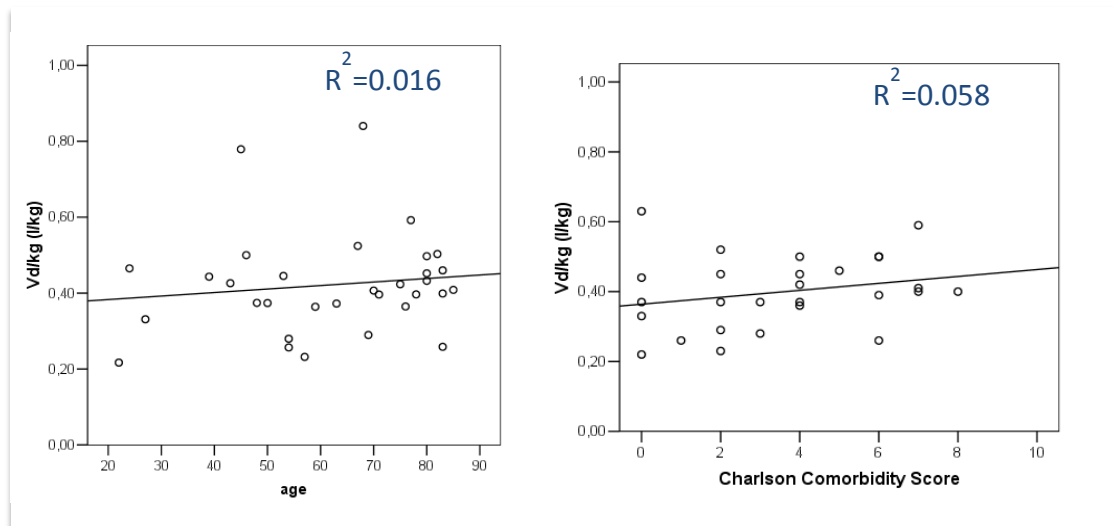


Figura 16 – Ausência de correlação entre o volume de distribuição (Vd) da gentamicina quer com a idade quer com o Score de comorbilidades de Charlson.

Na análise multivariada, os doentes do sexo feminino tiveram uma probabilidade mais baixa de ter concentração de pico superior a 16 mg/L (OR 0.032; 0.03-0.387), enquanto que os doentes que receberam uma dose mais alta (por mg/kg: OR 3.21; 1.17-8.79) tiveram maior probabilidade de atingir esse objectivo.

A mediana do CI da gentamicina foi de 57mL/min (30.3mL/min). Esta correlacionou-se fracamente com o CI Cr estimado ( $r^2 = 0.258$ ,  $p = 0.003$ ), com a idade ( $r^2 = 0.178$ ,  $p = 0.016$ ), com o score de SOFA ( $r^2 = 0.199$ ,  $p = 0.011$ ) e associou-se com a presença de choque séptico ( $p = 0.0039$ ).

Com este estudo foi possível demonstrar de forma inequívoca que a dose inicial dos aminoglicosídeos deve ser independente da função renal e da idade, apenas dependendo do Vd, habitualmente aumentado nos doentes críticos.

Este estudo foi importante para unificar as características da PK da gentamicina num contexto prático de atuação; nas palavras do revisor “*Some previous studies have already addressed these variables but the present investigation puts together all of them using a different approach and supports a clinical relevant consequence that have only been addressed by few: loading doses of gentamicin 7 mg/kg given to critical ill patients with severe sepsis should be given independently of the organ dysfunction and even though could be not enough to achieve therapeutic levels in all*

*patients. Pilot studies like this one are important to stimulate further larger prospective ones and to the overall contribution to change the clinical therapeutic standards.”*

## **Bibliografia**

1. Lipman J, Wallis SC, Rickard CM, Fraenkel D. Low cefpirome levels during twice daily dosing in critically ill septic patients: Pharmacokinetic modelling calls for more frequent dosing. *Intensive Care Med* 2001;27:363–70.
2. Rafati MR, Rouini MR, Mojtahedzadeh M, et al. Clinical efficacy of continuous infusion of piperacillin compared with intermittent dosing in septic critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents* 2006;28:122–7.
3. Gonçalves-Pereira J. Antibioterapia - Considerações Práticas Para a Sua Utilização Em Doentes Críticos. *Revista Portuguesa de Medicina Intensiva* 2007; 1:55-65.
4. Viaene E, Chanteux H, Servais H, Mingeot-Leclercq MP, Tulkens PM. Comparative stability studies of antipseudomonal  $\beta$ -lactams for potential administration through portable elastomeric pumps (home therapy for cystic fibrosis patients) and motor-operated syringes (intensive care units). *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:2327–32.
5. Kuti JL, Nightingale CH, Knauff RF, Nicolau DP. Pharmacokinetic properties and stability of continuous-infusion meropenem in adults with cystic fibrosis. *Clin Ther* 2004;26:493–501.
6. Drusano GL. Antimicrobial pharmacodynamics: critical interactions of “bug and drug”. *Nat Rev Microbiol* 2004;2:289–300.
7. Tam VH, Louie A, Lomaestro BM, Drusano GL. Integration of population pharmacokinetics, a pharmacodynamic target, and microbiologic surveillance data to generate a rational empiric dosing strategy for cefepime against *Pseudomonas aeruginosa*. *Pharmacotherapy* 2003;23:291–5.
8. Kuti JL, Nightingale CH, Quintiliani R, Nicolau DP. Pharmacodynamic profiling of continuously infused piperacillin/tazobactam against *Pseudomonas aeruginosa* using Monte Carlo analysis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002;44:51–7.

9. Frei CR, Burgess DS. Continuous infusion beta-lactams for intensive care unit pulmonary infections. *Clin Microbiol Infect* 2005;11:418–21.
10. Reese AM, Frei CR, Burgess DS. Pharmacodynamics of intermittent and continuous infusion piperacillin/tazobactam and cefepime against extended-spectrum ??-lactamase-producing organisms. *Int J Antimicrob Agents*. 2005;26:114-9
11. Nicasio AM, Eagye KJ, Nicolau DP, et al. Pharmacodynamic-based clinical pathway for empiric antibiotic choice in patients with ventilator-associated pneumonia. *J Crit Care* 2010;25:69–77.
12. Roos JF, Lipman J, Kirkpatrick CMJ. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of ceftazidime in critically ill patients against Gram-negative bacteria. *Intensive Care Med* 2007;33:781–8.
13. Grant EM, Kuti JL, Nicolau DP, Nightingale C, Quintiliani R. Clinical efficacy and pharmacoeconomics of a continuous-infusion piperacillin-tazobactam program in a large community teaching hospital. *Pharmacotherapy*. 2002;22:471-83
14. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13:818–29.
15. Nicolau DP, McNabb J, Lacy MK, Quintiliani R, Nightingale CH. Continuous versus intermittent administration of ceftazidime in intensive care unit patients with nosocomial pneumonia. *Int J Antimicrob Agents* 2001;17:497-504
16. Bodey GP, Ketchel SJ, Rodriguez V. A randomized study of carbenicillin plus cefamandole or tobramycin in the treatment of febrile episodes in cancer patients. *Am J Med* 1979;67:608-16
17. Lodise TP, Lomaestro B, Drusano GL. Piperacillin-tazobactam for *Pseudomonas aeruginosa* infection: clinical implications of an extended-infusion dosing strategy. *Clin Infect Dis* 2007;44:357–63.
18. Lee GC, Liou H, Yee R, Quan CF, Neldner K. Outcomes of Extended-Infusion Piperacillin-Tazobactam: A Retrospective Analysis of Critically Ill Patients. *Clin Ther* 2012;34:2297-300.
19. Lorente L, Jiménez A, Martín MM, Iribarren JL, Jiménez JJ, Mora ML. Clinical cure of ventilator-associated pneumonia treated with piperacillin/tazobactam administered by continuous or intermittent infusion. *Int J Antimicrob Agents* 2009;33:464–8.

20. Lorente L, Lorenzo L, Martín MM, Jiménez A, Mora ML. Meropenem by continuous versus intermittent infusion in ventilator-associated pneumonia due to gram-negative bacilli. *Ann Pharmacother* 2006;40:219–23.
21. Lorente L, Jiménez A, Palmero S, et al. Comparison of clinical cure rates in adults with ventilator-associated pneumonia treated with intravenous ceftazidime administered by continuous or intermittent infusion: A retrospective, nonrandomized, open-label, historical chart review. *Clin Ther* 2007;29:2433–9.
22. Chytra, I., Stepan, M., Benes, J. et al. Clinical and Microbiological Efficacy of Continuous Versus Intermittent Application of Meropenem in Critically Ill Patients: A Randomized Open-Label Controlled Trial. *Crit Care* 2012;16: R113
23. Roberts JA, Roberts MS, Robertson TA, Dalley AJ, Lipman J. Piperacillin penetration into tissue of critically ill patients with sepsis--bolus versus continuous administration? *Crit Care Med* 2009;37:926–33.
24. Tamma PD, Putcha N, Suh YD, Van Arendonk KJ, Rinke ML. Does Prolonged Beta-Lactam Infusions Improve Clinical Outcomes Compared to Intermittent Infusions? A Meta-Analysis and Systematic Review of Randomized, Controlled Trials. *BMC Infect Dis* 2011;11:181.
25. Falagas ME, Tansarli GS, Ikawa K, Vardakas KZ. Clinical outcomes with extended or continuous versus short-term intravenous infusion of carbapenems and piperacillin/tazobactam: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.* 2013;56:272–82.
26. Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, et al. Continuous Infusion of Beta-Lactam Antibiotics in Severe Sepsis: A Multicenter Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Clin Infect Dis* 2012;56:236–44.
27. Gonçalves-Pereira J, Conceição C, Póvoa P. Therapeutic Advances in Infectious Disease and evaluation of nonresponders. *Ther Adv Infect Dis* 2013;1:5–17.
28. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. *JAMA* 2009;302: 2323–9.
29. Vidaur L, Planas K, Sierra R, et al. Ventilator-associated pneumonia: Impact of organisms on clinical resolution and medical resources utilization. *Chest* 2008;133:625–32.

30. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*;270:2957–63.
31. Gonçalves-Pereira J, Oliveira BS, Janeiro S, et al. Continuous infusion of piperacillin/tazobactam in septic critically ill patients--a multicenter propensity matched analysis. *PLoS One* 2012;7:e49845.
32. Gilbert, D. (2005) Aminoglycosides. In: Mandell, G., Dolin, R., and Bennett, J., (eds), *Principles and Practice of Infectious Diseases*, Vol. 1, VI ed. Elsevier: Philadelphia.
33. Kashuba ADM, Nafziger AN, Drusano GL, Bertino JS. Optimizing aminoglycoside therapy for nosocomial pneumonia caused by gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:623–9.
34. Watling SM, Dasta JF, Massari JRM, Rudis M. Aminoglycoside dosing considerations in intensive care unit patients. *Ann. Pharmacother.* 1993;27:351–7.
35. Nicolau DP, Freeman CD, Belliveau PP, Nightingale CH, Ross JW, Quintiliani R. Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:650–5.
36. Buchholtz K, Larsen CT, Hassager C, Bruun NE. Severity of gentamicin's nephrotoxic effect on patients with infective endocarditis: a prospective observational cohort study of 373 patients. *Clin Infect Dis* 2009;48:65–71.
37. Turnidge J. Pharmacodynamics and dosing of aminoglycosides. *Infect. Dis. Clin. North Am.* 2003;17:503–28.
38. Verpooten GA, Giuliano RA, Verbist L, Eestermans G, De Broe ME. Once-daily dosing decreases renal accumulation of gentamicin and netilmicin. *Clin Pharmacol Ther* 1989;45:22–7.
39. Drusano GL, Ambrose PG, Bhavnani SM, Bertino JS, Nafziger AN, Louie A. Back to the future: using aminoglycosides again and how to dose them optimally. *Clin Infect Dis* 2007;45:753–60.
40. Xiong YQ, Caillon J, Kergueris MF, et al. Adaptive resistance of *Pseudomonas aeruginosa* induced by aminoglycosides and killing kinetics in a rabbit endocarditis model. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:823–6.
41. Tang GJ, Tang JJ, Lin BS, Kong CW, Lee TY. Factors affecting gentamicin pharmacokinetics in septic patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999;43:726–30.

42. Rea RS, Capitano B, Bies R, Bigos KL, Smith R, Lee H. Suboptimal Aminoglycoside Dosing in Critically Ill Patients. *Ther Drug Monit.* 2008;30:674–81.
43. Triginer C, Izquierdo I, Fernández R, et al. Gentamicin volume of distribution in critically ill septic patients. *Intensive Care Med* 1990;16:303–6.
44. Hansen M, Christrup LL, Jarløv JO, Kampmann JP, Bonde J. Gentamicin dosing in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:734–40.
45. Buijk S, Mouton J, Gyssens I, Verbrugh H, Bruining H. Experience with a once-daily dosing program of aminoglycosides in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2002;28:936–42.
46. Zaske DE, Cipolle RJ, Rotschafer JC, Solem LD, Mosier NR, Strate RG. Gentamicin pharmacokinetics in 1,640 patients: Method for control of serum concentrations. *Antimicrob Agents Chemother* 1982;21:407–11.
47. Mann HJ, Wittbrodt ET, Baghaie a a, Cerra FB. Effect of pharmacokinetic sampling methods on aminoglycoside dosing in critically ill surgery patients. *Pharmacotherapy* 1998;18:371–8.
48. Sawchuk RJ, Zaske DE, Cipolle RJ, Wargin WA, Strate RG. Kinetic model for gentamicin dosing with the use of individual patient parameters. *Clin Pharmacol Ther* 1977;21:362–9.
49. Begg EJ, Atkinson HC, Jeffery GM, Taylor NW. Individualised aminoglycoside dosage based on pharmacokinetic analysis is superior to dosage based on physician intuition at achieving target plasma drug concentrations. *Br J Clin Pharmacol.* 1989;28:137-41.
50. Gonçalves-Pereira J, Martins A, Póvoa P, et al. Pharmacokinetics of gentamicin in critically ill patients : pilot study evaluating the first dose. *Clin Microbiol Infect.* 2010; 16:1258-63.
51. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996;22:707–10.
52. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373–83.

## Pharmacokinetics of gentamicin in critically ill patients: pilot study evaluating the first dose

J. Gonçalves-Pereira<sup>1</sup>, A. Martins<sup>2</sup> and P. Póvoa<sup>1</sup>

1) Unidade de Cuidados Intensivos Médicos, Hospital de São Francisco Xavier, Centro Hospitalar Lisboa Ocidental and 2) Unidade de Urgência Médica, Hospital de São José, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

### Abstract

Gentamicin is extensively used in the treatment of severe Gram-negative bacterial infections. A loading dose of 7 mg/kg is recommended to achieve a maximum concentration ( $C_{\max}$ ) above 16 mg/L. We studied gentamicin pharmacokinetic data from patients treated between January 2006 and June 2008 in two intensive-care units. The Sawchuk and Zaske one-compartment pharmacokinetic model was used to estimate the gentamicin volume of distribution (the 32 patients had a median age of 68 years (23 men)). The median volume of distribution ( $V_d$ ) per kilogram of body weight ( $V_d/kg$ ) was 0.41 L/kg (interquartile range of 0.36–0.46 L/kg), with no correlations with age, Charlson comorbidity score, sequential organ failure assessment (SOFA) score and creatinine serum level ( $r^2 = 0.016$ , 0.058, 0.037, and 0.067, respectively). Women had a significantly higher median  $V_d/kg$  (0.50 vs. 0.40 L/kg,  $p = 0.002$ ) and lower  $C_{\max}$  (15.2 vs. 18.5 mg/L,  $p = 0.016$ ), despite similar dose/kg. In a logistic regression model, only sex (female: OR 0.032; 95% CI 0.03–0.387) and dose/kg (per mg/kg: OR 3.21; 95% CI 1.17–8.79) were significantly associated with the achievement of  $C_{\max}$  above 16 mg/L. Gentamicin clearance was 57 mL/min (interquartile range of 44.7–78 mL/min) and decreased with age ( $r^2 = 0.178$ ,  $p = 0.016$ ), SOFA score ( $r^2 = 0.199$ ,  $p = 0.011$ ) and creatinine clearance ( $r^2 = 0.258$ ,  $p = 0.003$ ). Gentamicin  $V_d$  was increased in critically ill patients, particularly in women. Therefore, high gentamicin loading doses should be given to all patients, especially women, independently of organ failure. Gentamicin clearance decreases with age, SOFA score, and renal failure.

**Keywords:** Critically ill patients, gentamicin, loading dose, pharmacokinetics, severe sepsis

**Original Submission:** 29 March 2009; **Revised Submission:** 30 August 2009; **Accepted:** 3 September 2009

**Article published online:** 14 October 2009

Editor: D. Mack

*Clin Microbiol Infect* 2010; **16**: 1258–1263

10.1111/j.1469-0691.2009.03074.x

**Corresponding author and reprint requests:** J. Gonçalves-Pereira, Unidade de Cuidados Intensivos Médicos, Hospital de São Francisco Xavier, Centro Hospitalar Lisboa Ocidental, Estrada do Forte do Alto do Duque, 1449-005 Lisboa, Portugal  
**E-mail:** joaogpster@gmail.com

### Introduction

Gram-negative bacterial infections are responsible for increased morbidity and mortality, mainly in critically ill patients. Combination therapy with aminoglycosides, especially gentamicin, is widely recommended for treatment of severe infections suspected of being caused by Gram-negative organisms, in order to increase the chance of adequate empirical therapy. In severely septic patients, outcome is related to how quickly effective antimicrobial therapy is implemented [1]. Therefore, adequate antibiotic concentrations should be achieved as soon as possible, even before

serum measurements can be obtained. The efficacy of aminoglycosides is related to maximum serum concentration ( $C_{\max}$ ). A  $C_{\max}$  as high as 20 mg/L gentamicin has been proposed for treating hospital-acquired infections, and an initial dose of at least 7 mg/kg was recommended to achieve such a level [2]. However, in critically ill septic patients, the increased extracellular volume and changes in protein binding can cause a decrease in gentamicin serum concentrations and consequent therapeutic failure [3].

These rapidly changing conditions, associated with therapeutic interventions such as aggressive fluid resuscitation and mechanical ventilation, can alter extracellular volume, the rate of drug elimination, and, consequently, drug plasma levels. These pathophysiological changes are also influenced by the clinical course of the infection, resolving with successful treatment or persisting if refractory to therapy. Therefore, there is not only significant interpatient variability, but also inpatient variability over time [4]. Consequently, a volume of distribution ( $V_d$ ) per kilogram of body weight ( $V_d/kg$ ) of



0.22–0.3 L/kg, calculated in the healthy population, may not correctly predict gentamicin concentrations in septic patients, in particular in the critically ill [3]. As a result, extrapolation of a  $V_d$ /kg of 0.22–0.3 L/kg to assess gentamicin pharmacokinetics in intensive-care patients could lead to erroneous dose calculations and underdosing.

Furthermore, accumulation of aminoglycosides is associated with several adverse reactions, notably renal dysfunction. Therefore, monitoring of aminoglycoside  $C_{max}$  values prevents underdosing and therapeutic failure, as well as overdosing and toxicity. Studies addressing this issue sometimes combine pharmacokinetic (PK) data from septic patients in different stages of infection and with different durations of antibiotic therapy [5,6]. The aim of our study was to measure gentamicin first-dose pharmacokinetics in critically ill patients, in order to define the ideal initial dose and schedule interval.

## Materials and Methods

This study was performed in two medical/surgical intensive-care units (ICUs) of tertiary hospitals (São Francisco Xavier Hospital and São José Hospital, Lisbon, Portugal). We retrospectively studied gentamicin PK parameters in patients treated between January 2006 and June 2008. The decision to start gentamicin was based on a proven or presumed sepsis caused by Gram-negative bacteria. The institutional review board of each hospital approved the study design and waived the need for informed consent. The present study did not interfere with any patient management decisions. The decision to start an aminoglycoside was always made by the attending physician, who was unaware of the study. The data collected included admission diagnosis, past medical history, vital signs, and ICU and hospital outcome. Sequential organ failure assessment (SOFA) [7] and Charlson comorbidity [8] scores were also recorded.

Patients were eligible for inclusion in the study if they received a gentamicin loading dose selected to achieve high serum levels (a target  $C_{max}$  of 16–24 mg/L) [9] and if PK data, specifically peak and trough levels, were measured between the first and second dose. Trough levels were measured to determine the optimum antibiotic dosing interval. The intended trough concentration was 0.5–1 mg/L. Gentamicin was given as a continuous infusion lasting for 30–60 min. Peak serum levels were measured 30 min after the end of gentamicin infusion [9]. Measurement of gentamicin serum concentrations was performed by an immunoturbidimetric inhibition technique, using a commercial kit (Dimension Vista System Gent; Dade Behring, Newark, USA). The detection limit is 0.2 mg/L, and the coefficient of variation is 4%.

The Sawchuk and Zaske one-compartment PK model [10] was used to calculate gentamicin  $V_d$ /kg, elimination rate constant ( $K_{el}$ ) and clearance. Estimates of  $C_{max}$  were obtained by backward extrapolation of the measured peak concentration to the end of the infusion, assuming a one-compartment model and first-order elimination kinetics. Elimination half-life ( $t_{1/2}$ , in hours) was calculated with the formula  $t_{1/2} = 0.693/K_{el}$ .

To estimate  $V_d$ /kg and dose/kg, ideal body weight (IBW) plus 40% of the difference between actual weight and IBW was used. IBW was calculated according to the Devine formula ( $45.5 + (0.906 \times (\text{height in cm} - 152.9 \text{ cm}))$ ) plus 4.5 kg if male). If the patient weight was less than IBW, the actual body weight was used.

Gentamicin clearance was calculated with the formula  $\text{clearance} = K_{el} \times V_d$ . The Cockcroft–Gault [11] and modified diet in renal disease [12] methods were used to estimate creatinine clearance. For this purpose, the serum creatinine concentration was measured on the first day of gentamicin therapy. We assessed the influence of the above variables on first-dose gentamicin  $C_{max}$ .

## Statistical analyses

Standard descriptive statistics were used. Continuous variables were reported as medians (25–75% interquartile range (IQR)), unless otherwise stated. Comparisons between groups were performed with unpaired Student's *t*-test, one-way ANOVA, Mann–Whitney *U*-test or Kruskal–Wallis *H*-test for continuous variables, according to data distribution. *Post hoc* multiple comparisons were performed with the Bonferroni test. The chi-square test was used to make comparisons between categorical variables. Correlation coefficient (*r*) and coefficient of determination ( $r^2$ ) were used to determine the relationship between two numerical variables.

To determine which independently associated variables best predicted a first-dose gentamicin  $C_{max}$  of at least 16 mg/L, we created a multivariable logistic regression model. The variables tested as predictors of a  $C_{max}$  of at least 16 mg/L were ICU outcome, admission diagnoses (medical, surgical, trauma), SOFA score, sex, and gentamicin dose (mg/kg). These were considered for the multivariable logistic regression model if they: (i) were statistically significant in univariate analyses ( $p < 0.05$ ); and (ii) had an OR of  $\geq 1.2$ . Before studied variables were entered into the logistic regression model, multicollinearity among them was checked by computing the correlation coefficient (*r*) between variables taken two by two. An *r*-value of  $< 0.4$  was considered low enough to exclude correlation between the variables. Results were reported as ORs with 95% CIs. Significance was accepted for  $p < 0.05$ . Statistical analyses were performed with SPSS software (version 13.0 for Windows; SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).



**TABLE 1. Baseline patient characteristics**

	Median	Interquartile range
Age (years)	68	48–79
Gender: male/female	23/9	
Creatinine (mg/dL)	0.9	0.6–1.8
SOFA score	8	4–11
Charlson score	4	2–6
Ideal body weight (kg)	73	66–85

SOFA, sequential organ failure assessment.

## Results

We studied 32 patients with a suspected or documented episode of Gram-negative bacterial sepsis (Table 1). Their median age was 68 years, and 23 were men. This was a severely ill group of patients, with a median SOFA score of 8 and a median Charlson comorbidity score of 4. The ICU mortality rate was 28.1% ( $N = 9$ ). The lung was the most common primary site of infection ( $N = 18$ ); six patients had intra-abdominal infection, and four had a central venous catheter-related infection. The majority of patients were medical patients ( $N = 20$ , 62.5%), six were surgical patients (non-trauma), and five were trauma patients. Only one patient was classified as neurosurgical. Twenty patients were on mechanical ventilation, ten were on vasopressors, and three, with acute non-oliguric renal failure, were on renal replacement therapy. Patients were given a mean first gentamicin dose of 7.4 mg/kg (pharmacokinetic body weight) (Table 2) after a median length of hospital stay of 15.5 days. A median  $V_d/kg$  of 0.41 L/kg (IQR 0.36–0.46 L/kg) was found (Table 3). Only six patients had a  $V_d/kg$  of  $\leq 0.22$ –0.3 L/kg, which is the normal range for the healthy population [13].

We were unable to identify any significant correlation between  $V_d/kg$  and age ( $r^2 = 0.016$ ), Charlson comorbidity score ( $r^2 = 0.058$ ), SOFA score ( $r^2 = 0.037$ ), or creatinine serum level ( $r^2 = 0.067$ ). The presence of mechanical ventilation or septic shock had no influence on  $V_d/kg$  ( $p = 0.59$  and  $p = 0.14$ , respectively). We found a relationship with female gender; women had a significantly higher median  $V_d/kg$  (0.50 vs. 0.40 L/kg,  $p = 0.002$ ) and therefore a significantly lower

**TABLE 2. Measured gentamicin pharmacokinetic parameters**

	Median	Interquartile range
Dose (mg/kg)	7.4	6.7–8.1
Peak concentration (mg/L)	16.6	13.5–18.9
Trough concentration (mg/L)	0.8	0.6–2.1
Time to trough sample (h)	22.6	18.4–24

The peak concentration was defined as the concentration measured at 30 min after a 30–60-min gentamicin infusion.

**TABLE 3. Calculated gentamicin pharmacokinetic parameters**

	Median	Interquartile range
$V_d$ (L)	26.5	24.3–28.8
$V_d/kg$ (L/kg)	0.41	0.36–0.46
$C_{max}$ (mg/L)	17.8	14.5–20.6
$t_{1/2}$ (h)	5.0	3.3–7.3
$K_{el}$ (per hour)	0.14	0.1–0.2
Creatinine clearance (mL/min)		
CG	80.7	33–136
MDRD	90.4	41–130
Gentamicin clearance (mL/min)	57	44.7–78

$V_d$ , volume of distribution;  $C_{max}$ , estimated maximum serum concentration at the end of gentamicin infusion;  $t_{1/2}$ , half-life;  $K_{el}$ , elimination rate constant; CG, Cockcroft–Gault; MDRD, modified diet in renal disease.

$C_{max}$  (15.2 vs. 18.5 mg/L,  $p = 0.016$ ) (Fig. 1). This finding was not the result of different gentamicin doses in male and female patients ( $p = 0.569$ ).

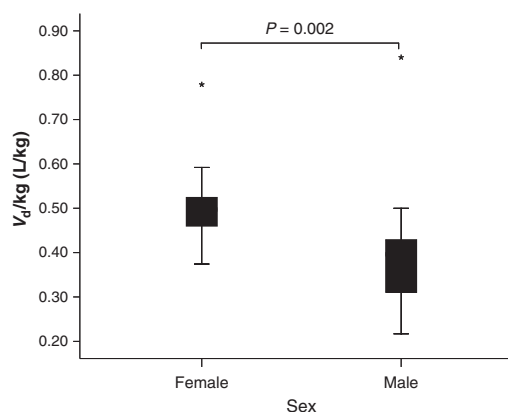
### Gentamicin maximum concentration

Only 21 of our patients (65.6%) achieved the target gentamicin  $C_{max}$  concentration of at least 16 mg/L after the first dose. Of these, only ten patients (31.3%) had a concentration higher than 20 mg/L.

We designed a logistic regression model to determine factors associated with a gentamicin  $C_{max}$  of at least 16 mg/L. In this model, only gender (female: OR 0.032; 95% CI 0.03–0.387) and the dose/kg (per mg/kg: OR 3.21; 95% CI 1.17–8.79) were significantly associated with achievement of a gentamicin  $C_{max}$  above 16 mg/L.

### Gentamicin clearance

In our group of septic patients, the median gentamicin clearance was 57 mL/min (IQR 44.7–78.0 mL/min). The



**FIG. 1.** Relationship between gender and  $V_d/kg$  of gentamicin. Women have a significantly higher  $V_d/kg$ .

gentamicin concentration profile after the first dose is shown in Fig. 2. In patients on mechanical ventilation and with septic shock, we found a lower gentamicin clearance (55.0 vs. 61.7 mL/min,  $p$  0.9 and 51.7 vs. 65.0 mL/min,  $p$  0.039, respectively). However, it was higher in trauma patients than in medical and surgical patients (71.7 vs. 55.0 vs. 55.0 mL/min,  $p$  0.3, respectively). Trough levels were measured at a median of 22.6 h after the loading dose. At that time, three patients had already a concentration below the detection limit. Finally, we found that gentamicin clearance decreased with age ( $r^2 = 0.178$ ,  $p$  0.016), SOFA score ( $r^2 = 0.199$ ,  $p$  0.011), and also creatinine clearance, calculated with either the Cockcroft–Gault method ( $r^2 = 0.258$ ,  $p$  0.003) or modified diet in renal disease method ( $r^2 = 0.173$ ,  $p$  0.018).

## Discussion

Our study, performed in a heterogeneous population of critically ill patients with suspected Gram-negative bacterial sepsis, clearly showed an elevated first-dose  $V_d/kg$  of gentamicin, 0.41 L/kg, in comparison with the healthy population. This resulted in lower  $C_{max}$  values, despite the use of loading doses of 7.4 mg/kg. These results had no significant correlation with severity of infection, degree of organ dysfunction, or presence of comorbidities. Moreover, females, even those receiving similar gentamicin doses, had higher  $V_d/kg$  values, and consequently lower  $C_{max}$  values, than males. In fact, only 65.6% of our patients achieved the minimum target gentamicin  $C_{max}$ . In a logistic regression model, only the dose/kg (per mg/kg: OR 3.21) predicted the achievement of a  $C_{max}$  above

16 mg/L, and female gender (OR 0.032) inversely impacted on that goal. Finally, we showed that gentamicin clearance was influenced by age, organ dysfunction, and creatinine clearance.

Sepsis and related therapeutic interventions, such as volume resuscitation, contribute to a significant increase in the  $V_d/kg$  of aminoglycosides [14,15], with a consequent reduction of  $C_{max}$ . Therefore, the first-dose gentamicin concentration should be higher in this patient population [3].

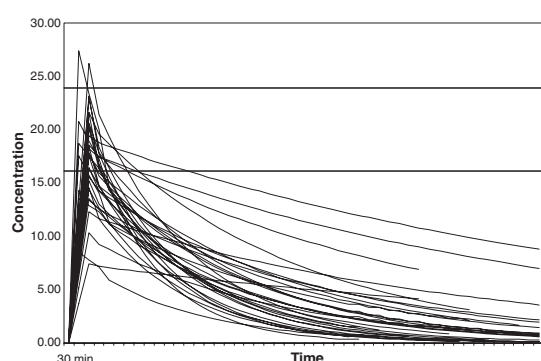
In another study of gentamicin pharmacokinetics in 79 critically ill patients [16], the  $V_d/kg$  was found to be significantly higher than in a non-septic control group (0.43 vs. 0.29 L/kg) and similar to our findings (0.41 L/kg). This difference correlated with the acute physiological score ( $r = 0.34$ ,  $p < 0.01$ ) and the cardiac index ( $r = 0.39$ ,  $p < 0.01$ ). Therefore, hyperdynamic septic patients, with a higher cardiac output, were at increased risk of underdosing. Furthermore, patients with preserved renal function had lower mean gentamicin  $t_{1/2}$  than the control group [16]. In sepsis, particularly in younger patients, increased renal clearance is occasionally seen [14], leading to long periods without antibiotic exposure. In our study, three patients (9.4%) had an undetectable trough level at the time of dosing (a median of 22.6 h after the start of infusion) suggesting a shorter gentamicin  $t_{1/2}$ .

As we have already discussed, PK parameters probably change over the infection course. This was clearly demonstrated by Mann et al. [17], who reported a progressive decrease in aminoglycoside clearance in critically ill patients over time, underlining the need to monitor gentamicin serum levels during therapy.

In another study of 40 critically ill patients, gentamicin  $V_d/kg$ , calculated in the first 48 h of therapy, was 0.43 L/kg [4], which is again very similar to our findings. In contrast, in the same study, on day 7 of therapy,  $V_d/kg$  was significantly lower (0.29 L/kg,  $p < 0.001$ ), and very close to values in the healthy population. Such a marked decrease (>35%) in only 7 days reflects the PK variations in these patients, and again underlines the need for close PK monitoring to achieve an adequate  $C_{max}$  and avoid toxicity. This strategy has been shown to improve the achievement of plasma target concentrations [18].

An increase of  $V_d/kg$  (0.321/kg) was also found in a group of critically ill surgical patients [19]. An even higher  $V_d/kg$  (0.761/kg) was found by Rea et al. [20] in a mixed critically ill population. In their study, only 20% of patients had a gentamicin  $C_{max}$  higher than 20 mg/L, despite receiving a dose of 7 mg/kg.

Despite the use of these high doses in critically ill patients, an adequate ratio between  $C_{max}$  and the bacterial gentamicin MIC may not be achieved, because of the increased  $V_d/kg$ . In our study, only 65.6% of patients had a gentamicin  $C_{max}$



**FIG. 2.** Time course of gentamicin concentrations on the first day of therapy, assuming a one-compartment pharmacokinetic model and first-order elimination kinetics. The coefficients of variation of  $C_{max}$  and trough concentration were 0.24 and 1.22, respectively. Target  $C_{max}$  range is defined by the solid lines (16–24 mg/L).

above 16 mg/L, and only 31.3% a concentration above 20 mg/L. The failure to achieve these target concentrations is associated with poor outcome. In fact, there is a close relationship between  $C_{\max}/\text{MIC}$  and outcome [21,22]. Therefore, a reduction in  $C_{\max}$  and/or an increase in MIC may lead to therapeutic failure.

Even in non-critically ill patients, high doses may be necessary. Using the Monte Carlo simulation methodology, Nicolau *et al.* [2], assuming a  $V_d/\text{kg}$  of 0.2–0.3 L/kg, calculated that a gentamicin dose of at least 7 mg/kg was required to achieve a  $C_{\max}/\text{MIC}$  ratio of at least 10 for the treatment of Gram-negative bacilli (essentially *Pseudomonas*) with gentamicin MICs of <2 mg/L. Using their aminoglycoside PK data, the authors were able to draw a normogram to adjust dosage interval according to serum concentration [2].

Zaske *et al.* [23], who studied a less sick patient population, found a lower  $V_d/\text{kg}$ , with males having a slightly higher value (0.21 vs. 0.19 L/kg,  $p < 0.001$ ). Our patient population, a more severely ill group, had a  $V_d/\text{kg}$  double this (0.41 L/kg), and values were significantly higher in females. However, the number of women included in our study was small ( $n = 9$ ). In the study of Zaske *et al.* [23], a significant interpatient variation in  $t_{1/2}$  was found, even in patients with normal renal function, with a range of 0.4–7.6 h. These authors were also unable to find a correlation between renal failure and  $V_d/\text{kg}$ , emphasizing the need to use maximum loading doses.

The fear among clinicians of ototoxicity or nephrotoxicity may inhibit the use of high doses of aminoglycosides even in severe sepsis. Nevertheless, in studies evaluating gentamicin dosage regimens, toxicity was similar or even less in patient groups receiving high doses at longer intervals than in those with standard dosing regimens [24,25].

Our study has several limitations, due to its observational nature. The population studied was relatively small and heterogeneous. Moreover, body weight was usually measured on the day of admission, and not on the day of sampling. However, the study also has some strengths. All patients were critically ill and had their PK samples collected on the first day of gentamicin therapy. This results in more uniform PK data and more homogeneous results. In addition, these results were compared with clinical data, making them clinically more useful.

In conclusion, in critically ill patients with severe sepsis and septic shock with a suspicion of Gram-negative bacterial infection, the gentamicin  $V_d/\text{kg}$  cannot be predicted by age, the presence of renal failure, or any studied comorbidities. Therefore, in order to obtain adequate serum concentrations of gentamicin as soon as possible, a high first gentamicin dose (i.e. at least 7 mg/kg) should be given to all patients,

regardless of the presence of organ dysfunction/failure. In women, even higher doses may be needed.

In younger patients with normal renal function, dosing intervals shorter than 24 h should be considered, to prevent underdosing, whereas older patients should receive the standard doses at longer intervals.

## Authorship

J. Gonçalves-Pereira conceived the study. J. Gonçalves-Pereira and P. Póvoa participated in the original design and in writing the original protocol. J. Gonçalves-Pereira and A. Martins collected the data. J. Gonçalves-Pereira, A. Martins and P. Póvoa analysed the data. J. Gonçalves-Pereira and P. Póvoa drafted the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

## Transparency Declaration

This study was performed at the Medical Intensive Care Unit of São Francisco Xavier Hospital and at the Emergency Medical Unit of São José Hospital in Lisbon, Portugal, without financial support. The authors declare that they have no conflicts of interest.

## References

1. Kumar A, Roberts D, Wood KE *et al.* Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34: 1589–1596.
2. Nicolau DP, Freeman CD, Belliveau PP, Nightingale CH, Ross JW, Quintiliani R. Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 650–655.
3. Hansen M, Christrup LL, Jarlov JO, Kampmann JP, Bonde J. Gentamicin dosing in critically ill patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 734–740.
4. Triginer C, Izquierdo I, Fernandez R *et al.* Gentamicin volume of distribution in critically ill septic patients. *Intensive Care Med* 1990; 16: 303–306.
5. Xuan D, Nicolau DP, Nightingale CH. Population pharmacokinetics of gentamicin in hospitalized patients receiving once-daily dosing. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 23: 291–295.
6. Barletta JF, Johnson SB, Nix DE, Nix LC, Erstad BL. Population pharmacokinetics of aminoglycosides in critically ill trauma patients on once-daily regimens. *J Trauma* 2000; 49: 869–872.
7. Vincent JL, Moreno R, Takala J *et al.* The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996; 22: 707–710.

8. Hall WH, Ramachandran R, Narayan S, Jani AB, Vijayakumar S. An electronic application for rapidly calculating Charlson comorbidity score. *BMC Cancer* 2004; 4: 94–101.
9. Gilbert D. Aminoglycosides. In: Mandell G, Dolin R, Bennet J, eds. *Principles and practice of infectious diseases*, 6th edn. Philadelphia: Elsevier, 2005; 328–356.
10. Sawchuk R, Zaske D. Pharmacokinetics of dosing regimens which utilize multiple intravenous infusions. *J Pharmacokinet Biopharm* 1976; 4: 183–195.
11. Cockcroft DW, Gault H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31–41.
12. Traynor J, Mactier R, Geddes CC, Fox JG. How to measure renal function in clinical practice. *BMJ* 2006; 333: 733–737.
13. Turnidge J. Pharmacodynamics and dosing of aminoglycosides. *Infect Disease Clin North Am* 2003; 17: 503–528.
14. Roberts JA, Lipman J. Antibacterial dosing in intensive care: pharmacokinetics, degree of disease and pharmacodynamics of sepsis. *Clin Pharmacokinet* 2006; 45: 755–773.
15. Mehrotra R, De Gaudio R, Palazzo M. Antibiotic pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in critical illness. *Intensive Care Med* 2004; 30: 2145–2156.
16. Tang GJ, Tang JJ, Lin BS, Kong CW, Lee TY. Factors affecting gentamicin pharmacokinetics in septic patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43: 726–730.
17. Mann HJ, Fuhs DW, Awang R, Ndemo FA, Cerra FB. Altered aminoglycoside pharmacokinetics in critically ill patients with sepsis. *Clin Pharmacokinet* 1987; 6: 148–153.
18. Begg EJ, Atkinson HC, Jeffery GM, Taylor NW. Individualised aminoglycoside dosage based on pharmacokinetic analysis is superior to dosage based on physician intuition at achieving target plasma drug concentrations. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 28: 137–141.
19. Chelluri L, Warren J, Jastremski MS. Pharmacokinetics of a 3 mg/kg body weight loading dose of gentamicin or tobramycin in critically ill patients. *Chest* 1989; 95: 1295–1297.
20. Rea RS, Capitano B, Bies R, Bigos KL, Smith R, Lee H. Suboptimal aminoglycoside dosing in critically ill patients. *Ther Drug Monit* 2008; 30: 674–681.
21. Kashuba AD, Nafziger AN, Drusano GL, Bertino JS Jr. Optimizing aminoglycoside therapy for nosocomial pneumonia caused by gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 623–629.
22. Moore RD, Lietman PS, Smith CR. Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to minimal inhibitory concentration. *J Infect Dis* 1987; 155: 93–99.
23. Zaske DE, Cipolle RJ, Rotschafer JC, Solem LD, Mosier NR, Strate RG. Gentamicin pharmacokinetics in 1,640 patients: method for control of serum concentrations. *Antimicrob Agents Chemother* 1982; 21: 407–411.
24. Watling SM, Dasta JF. Aminoglycoside dosing considerations in intensive care unit patients. *Ann Pharmacother* 1993; 27: 351–357.
25. Pinder M, Bellomo R, Lipman J. Pharmacological principles of antibiotic prescription in the critically ill. *Anaesth Intensive Care* 2002; 30: 134–144.

## Capítulo 7 - Estratégia para melhorar a posologia dos antibióticos

### Resumo

*Dada a importância da terapêutica antibiótica e das dificuldades relacionadas com a sua posologia, são necessárias estratégias para a sua optimização, preferencialmente de forma individualizada. Neste capítulo é discutida a importância do início precoce com recurso a um estudo prospetivo em que foi comparado o tempo que mediou a admissão hospitalar com o início da terapêutica antibiótica e a mortalidade. Os doentes com terapêutica mais precoce tiveram mortalidade mais baixa. Concomitantemente verificou-se também que esse início precoce se associou a uma descida mais rápida da proteína C-reativa. São apresentados 2 artigos originais e um de revisão. No primeiro destes estudos demonstrou-se associação entre a presença de bacteriémia na admissão hospitalar e a mortalidade. Curiosamente esse excesso de mortalidade é tardio, ocorrendo apenas a partir do 9º dia de internamento (artigo 6, publicado no *Clinical Microbiology and Infection*). No segundo desses artigos foram analisadas as variações da farmacocinética do meropenem ao longo do tempo de internamento. Não só o Volume de Distribuição estava inicialmente aumentado como o mesmo diminuiu ao longo do internamento (artigo 7, publicado no *BMC Pharmacology and Toxicology*), traduzindo a necessidade de ser ajustada a terapêutica antibiótica ao longo do tempo de internamento. Esse conceito, individualização da terapêutica antibiótica, reforçando a dose inicial quando a carga bacteriana é maior e ajustando a dose de acordo com a evolução do doente, é discutida num artigo de opinião (artigo 8) publicado no *Journal of Critical Care*.*

### 1. Introdução

A antibioterapia é a única terapêutica etiológica da infeção, sendo crítica para a sua abordagem. De facto, antes da introdução na prática clínica destes fármacos, a mortalidade resultante de infeções graves era muito elevada, das infeções endémicas, epidémicas<sup>1</sup>, ou mesmo de outras situações mais comuns como a pneumonia adquirida na comunidade, cuja mortalidade podia chegar a 80%<sup>2</sup>.

Perante uma infeção bacteriana, na ausência de tratamento antibiótico adequado (e/ou de eventual controlo do foco, quando apropriado), as bactérias podem proliferar, promover o aumento do processo inflamatório, com consequente risco de falência orgânica e morte<sup>3</sup>. Consequentemente, nas infeções graves é fundamental iniciar precocemente a terapêutica antibiótica para aumentar a sobrevivência. Num estudo retrospectivo, multicêntrico, de doentes com hipotensão associada à sépsis, foi identificado um aumento da mortalidade de 7.6% por cada hora de atraso em iniciar terapêutica antibiótica eficaz<sup>4</sup> (definida como com atividade *in vitro* contra o agente infeccioso isolado ou, no caso de culturas microbiológicas negativas, terapêutica antibiótica de acordo com as *guidelines* publicadas).

Acontece que para os antibióticos serem ativos, não só devem ser apropriados (com atividade *in vitro* contra o agente isolado) mas também adequados, ou seja

devem atingir concentrações eficazes, bactericidas no local de infeção. Como foi descrito no capítulo 4, as alterações fisiopatológicas associadas à doença crítica alteram a PK dos antibióticos, em particular por aumento do seu Vd e Cl o que, no seu conjunto, leva à diminuição da concentração dos antibióticos. Se a concentração final for inferior a um valor mínimo eficaz, pode haver resposta insuficiente ou mesmo falência terapêutica.

Esta alteração de concentração é particularmente relevante quando há disfunção da resposta imunitária do hospedeiro, resultante de comorbilidades (diabetes mellitus, neoplasia metastizada, doença hepática crónica, esplenectomia), de terapêutica crónica (corticoterapia, imunossuppressores, citostáticos) ou da própria sépsis. Nessas condições, é crítico que o antibiótico seja apropriado e que mantenha a sua atividade bactericida no local de infeção.

A terapêutica antibiótica precoce e bactericida tem impacto prognóstico quando estão em causa infeções causadas por microrganismos particularmente virulentos, caso da meningococémia ou da bacteriémia por agentes anaeróbios. De notar que estas infeções são habitualmente causadas por agentes multissensíveis, pelo que a sua resposta à terapêutica depende menos do espectro antibiótico do fármaco selecionado mas mais da precocidade de administração e da posologia adequada.

A estratégia antibiótica deve assentar assim em princípios basilares. Deve ser:

- A) Empírica, pois as culturas laboratoriais demoram tempo;
- B) Apropriada, ou seja com atividade *in vitro* contra os agentes infecciosos mais prováveis;
- C) Precoce, de forma a minimizar a evolução da doença infecciosa grave;
- D) Adequada, ou seja em dose suficiente para assegurar concentrações bactericidas no local de infeção;
- E) Ajustada de acordo com os resultados microbiológicos e a evolução do próprio doente;
- F) Adaptada ao doente e ao risco, de espectro tão mais alargado quanto maior o risco para o doente associado à persistência da infeção.

Finalmente, infeções associadas a cargas bacterianas muito volumosas (fascíte necrotizante, peritonite secundária) têm uma resposta aos antibióticos limitada e evolução clínica agressiva. Acresce a esta dificuldade os fenómenos de isquémia ou de abcedação, que mais dificultam a penetração dos antibióticos e a sua atividade. Nestas circunstâncias a intervenção cirúrgica agressiva para controlo do foco, com



drenagem e remoção dos tecidos necrosados, é crucial para a estabilização do processo inflamatório e para possibilitar a resolução clínica. O controlo do foco é também decisivo quando a infeção está associada à presença de biofilmes (descritos no capítulo 5), habitualmente ligados a material exógeno.

## **2. Tempo até ao início da antibioterapia e resolução da sépsis**

A gravidade da infeção relaciona-se, por um lado, com a virulência do agente e com a carga bacteriana e, por outro, com o foco de infeção e com a resposta do hospedeiro. A terapêutica antibiótica eficaz precoce ajuda a limitar e reverter a proliferação bacteriana e a inflamação, aumentando a sobrevida.

A relação entre a precocidade da antibioterapia e a mortalidade não é fácil de determinar. Para além de não ser ético atrasar uma terapêutica eficaz para avaliar esse efeito prospetivamente, não é simples definir a hora exata de início da infeção. Desta forma, a avaliação da relação entre o tempo até ao início da terapêutica antibiótica e o prognóstico é problemática, baseada essencialmente em estudos retrospectivos<sup>4,5</sup>.

### **2.1 Estudo clínico**

Foi desenhado um estudo clínico para avaliar o impacto do tempo até ao início da antibioterapia na mortalidade na UCI nos doentes infectados. Para tal, foi feita uma sub-análise do estudo SACiUCI (descrito no capítulo 1), incluindo os doentes com sépsis adquirida na comunidade nos quais foi possível determinar o tempo que mediou entre a admissão hospitalar e a hora do início da terapêutica antibiótica. Foram avaliados 705 doentes, os quais tiveram SOFA score médio elevado, de 9 e alta mortalidade, 30.2% na UCI e 37.4% no hospital.

A mediana do tempo que mediou entre a admissão hospitalar e o início da terapêutica antibiótica foi relativamente elevada, de 5.5 horas (intervalo interquartil 11.9 horas). De acordo com esta demora, a população foi dividida em 3 sub-grupos: início de antibioterapia em menos de 3 horas (que incluiu 29% dos doentes), entre 3 e 12 horas (42%) e mais que 12 horas (29%). A mortalidade na UCI dos doentes em cada um dos grupos foi de 24%, 31% e 34%, respetivamente, com OR de 1.43 (0.96-

2.14) e de 1.65 (1.08-2.54), para os dois grupos com maior atraso no início da antibioterapia (comparados com o primeiro grupo).

Também nos 364 doentes com infeção documentada microbiologicamente, atrasar o início da antibioterapia mais de 3 horas após a admissão aumentou o risco de mortalidade na UCI (OR 1.90 (1.04-3.45)). Nos doentes com choque séptico (N=452) a mortalidade na UCI foi de 36.7% no grupo que recebeu antibioterapia nas primeiras 3h vs. 45.4% nos restantes,  $p=0.12$ .

Tabela 4- Tempo até ao início da terapêutica antibiótica e mortalidade

	N*	<3h	≥ 3h	OR	95% CI	P*
Total	707	24.2%	32.6%	1.52	(1.05-2.20)	0.026
Infeções documentadas	364	24.3%	37.9%	1.90	(1.04-3.45)	0.035
Choque séptico	452	36.7%	45.4%	1.433	(0.91-2.27)	0.124

Foi igualmente identificada uma relação significativa entre o tempo até ao início da antibioterapia e a cinética da PCR, sendo a sua diminuição relativa até ao 5º dia tanto mais rápida quanto mais precoce foi o início dessa terapêutica (figura 15). A concentração da PCR ao 5º dia nos doentes que receberam antibióticos menos de 3h após a admissão hospitalar, foi em média de 57.4% do seu valor inicial, contra 73.4% nos doentes que atrasaram o início dessa terapêutica mais de 12h (figura 15). Nos restantes doentes verificou-se descida da PCR até 67.2% do valor inicial. Estas diferenças foram estatisticamente significativas.

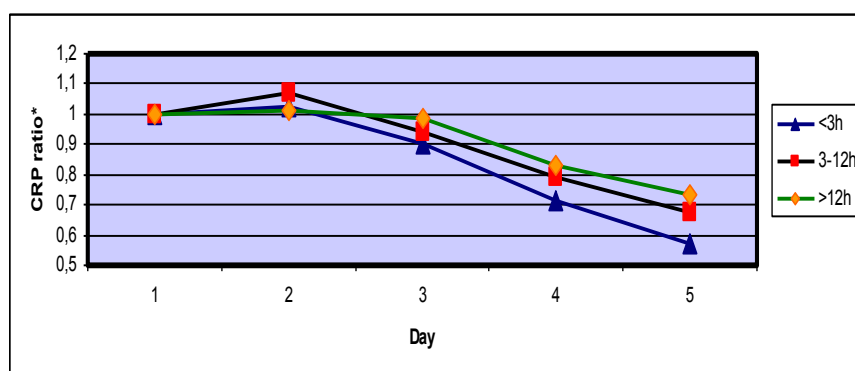


Figura 15- Evolução do *ratio* da proteína C-reativa entre cada dia e a sua concentração inicial (velocidade de diminuição relativa), de acordo com a demora em iniciar a antibioterapia. Quanto mais precoce foi o início da antibioterapia no 1º dia, mais rapidamente diminuiu a proteína C-reativa.



A demora até ao início da antibioterapia foi similar nos doentes que morreram ou que sobreviveram na UCI (mediana de 6.3h [12.3] vs. 5.1h [10.7],  $p=0.059$ ). Ainda assim, a inclusão desta variável, o tempo até iniciar a antibioterapia, aumentou o poder discriminativo dum modelo preditivo da mortalidade na UCI, incluindo também o SOFA score e a presença de choque séptico (AUC da curva ROC 0.75 (0.71-0.79)).

Apresentei este trabalho na Sessão de Posters selecionados B104: *Translating Sepsis: Epidemiology to Mechanisms. American Thoracic Society 2011 International Conference* (Denver, Maio de 2011).

Abstract publicado em Am J Respir Crit Care Med, 2011;183:A3853.

### **3. Avaliação do impacto da bacteriémia na sépsis**

A infeção resulta dum processo patológico de invasão dum tecido ou cavidade, habitualmente estéril, por um agente potencialmente infetante. A bacteriémia é o processo patológico de invasão bacteriana do território vascular. A bacteriémia secundária traduz, em teoria, maior proliferação bacteriana ou seja, maior inóculo, capaz de ultrapassar as barreiras naturais do foco primário de infeção. A invasão da corrente sanguínea permite aos agentes infecciosos acesso a outros tecidos, facilita a sua proliferação, o que se pode associar a maior gravidade clínica.

Nestas condições, a bacteriémia, particularmente quando secundária, sempre que não possa ser controlada com medidas não farmacológicas (retirada de CVC ou drenagem de abscesso, por exemplo), pode ser potencialmente um marcador de maior gravidade clínica traduzida pelo aumento da mortalidade.

#### **3.1 Estudo clínico**

Para quantificar o impacto da bacteriémia no prognóstico do doente com sépsis, foi realizada uma sub-análise do estudo SACiUCI, desta vez focada nos doentes com sépsis adquirida na comunidade aos quais foram colhidas hemoculturas na altura da admissão hospitalar.

Gonçalves Pereira J, Póvoa PR, Lobo C, Carneiro AH. Bloodstream infections as a marker of community-acquired sepsis severity. Results from the Portuguese community-acquired sepsis study (SACiUCI study). Clin Microbiol Infect 2013;19:242–8<sup>6</sup>.

Estudo publicado no *Clinical Microbiology and Infection* (Editor-in-chief: Prof. Didier Raoul) Fator de Impacto –5.7

O objectivo primário do estudo foi avaliar se a presença de bacteriémia estava associada ao aumento da mortalidade na UCI. Paralelamente, foi avaliado o seu impacto nos custos hospitalares, nomeadamente no tempo de dependência de vasopressores e de ventilação invasiva, bem como na demora média.

Foram incluídos no estudo 803 doentes com idade média de 58.4 anos e SAPS II médio de 48; metade dos doentes tinha choque séptico na altura da admissão na UCI. Dos doentes com isolamento microbiológico, 83% recebeu antibioterapia empírica inicial adequada.

Foram identificados 160 doentes com bacteriémia na admissão (19.9%). Os restantes doentes, com hemoculturas negativas, serviram de grupo comparador.

A proporção relativa dos focos primários de infeção foi diferente nos doentes com e sem bacteriémia. O pulmão foi o foco mais comum nos dois grupos mas de forma menos frequente nos doentes com bacteriémia (36.9% vs. 60.6%), enquanto que, inversamente as vias urinárias foram um foco mais prevalente nos doentes com bacteriémia (16.3% vs. 7.8%,  $p<0.001$ ).

As hemoculturas positivas foram monomicrobianas em 80.6% dos casos. Os microorganismos mais comuns foram o *Streptococcus pneumoniae*, o *Staphylococcus aureus* sensível à metilicina (Gram positivo), a *Escherichia coli* e a *Klebsiella pneumonia* (Gram negativo).

A mortalidade na UCI foi significativamente mais elevada nos doentes com bacteriémia, 39.4% vs. 26.4% (OR 1.86 (1.20-2.89);  $p=0.005$ ). Curiosamente a curva de mortalidade cumulativa apenas foi significativamente diferente a partir do 9º dia de internamento na UCI (figura 16).

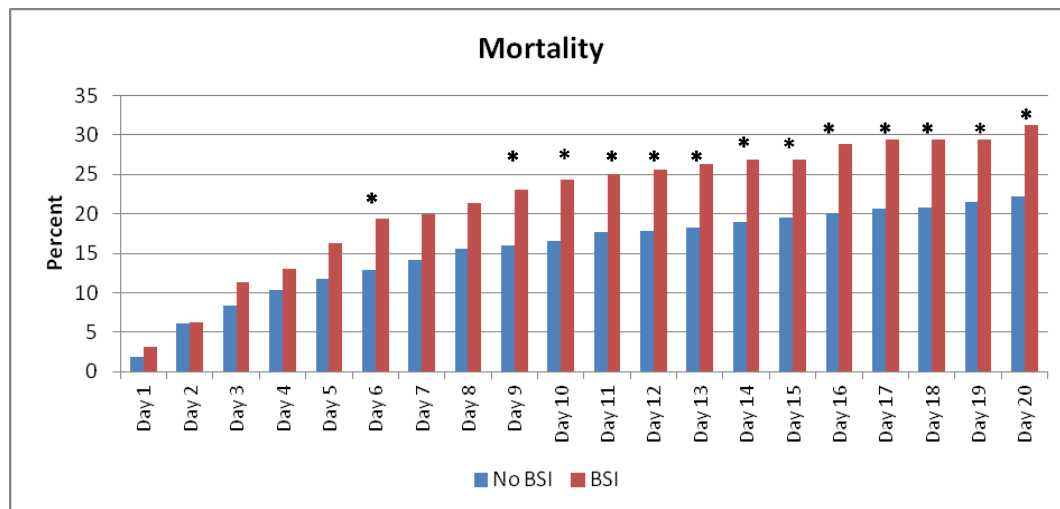


Figura 16- Mortalidade dos doentes com sépsis adquirida na comunidade consoante a presença ou não de hemoculturas positivas. Esta diferença é estatisticamente significativa a partir do 9º dia de internamento na UCI (adaptado de 6, com permissão).

A presença de hemoculturas positivas esteve independentemente associada ao aumento da mortalidade nos doentes com infeção pulmonar (n=486) e com infeção intra-abdominal (n=135), 42.4% vs. 27.2%; p=0.016 e 46.7% vs. 25.7%; p=0.028, respetivamente.

A acrescentar a esta diferença, ao 4º dia de internamento, a percentagem de doentes que mantinham necessidade de suporte vasopressor era significativamente maior nos doentes com bacteriémia na admissão (40.9% vs. 27.1%, p=0.002), não havendo diferença na necessidade de ventilação mecânica.

#### 4. Adequação da posologia de antibióticos no doente crítico

Na doença crítica a PK dos antibióticos está alterada, com variabilidade inter e intra-individual significativa, ao longo do tempo de evolução da infeção (conforme descrito no capítulo 4). Dado o aumento do Vd e da Cl, comuns na fase inicial da doença crítica, é muitas vezes necessário aumentar a posologia. Na medida em que há resolução do processo inflamatório, verifica-se normalização progressiva da PK, podendo haver acumulação e toxicidade<sup>7</sup>. A medição direta do Cl Cr é uma maneira

prática e acessível de identificar as alterações da  $Cl^8$ , quer o  $Cl$  aumentado da fase inicial do processo séptico, quer a sua normalização na fase de resolução do processo inflamatório. De notar que, nesta população, as fórmulas de cálculo comuns para estimar o  $Cl$  Cr têm fraca correlação com o seu valor real<sup>9</sup>.

Já a disfunção dos órgãos responsáveis pela fase de eliminação (fundamentalmente rim e fígado) diminui a excreção dos fármacos. Tal pode ocorrer quando há insuficiência de qualquer destes órgãos, mesmo que não diretamente envolvido no  $Cl$  do fármaco, como demonstrado para o ceftriaxone, fármaco de metabolização exclusivamente hepática<sup>10</sup>, que apresentou acumulação significativa (cerca de 3 vezes mais) numa coorte de doentes com insuficiência renal moderada. Na mesma coorte verificou-se que a concentração do ceftriaxone aumentou mais de 2 vezes do primeiro para o sétimo dia de terapêutica, mesmo nos doentes com função renal e hepática normais.

#### 4.1 Estudo clínico

Para avaliar o comportamento da PK dum antibiótico, o meropenem, em doentes críticos bem como a evolução da mesma ao longo do tempo, foi realizado um estudo observacional, prospetivo, de doentes infetados medicados com esse carbapenemo, em conjunto com a Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa. Todos os doentes receberam meropenem na sua posologia convencional (1g tid, em perfusão de 30 min). Foram incluídos 15 doentes com idade mediana de 73 anos, SAPS II médio de 44 e SOFA médio de 4.

Procedeu-se a monitorização intensiva da PK, com colheita de 10 amostras sequenciais no espaço de 8h, obtidas durante as primeiras 36h de antibioterapia. Adicionalmente, sempre que possível, foi realizada uma segunda avaliação da PK com colheitas no 5º ou 6º dia de terapêutica.

As amostras foram processadas por *high performance liquid chromatography* (HPLC) no Departamento de Farmacocinética da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa (responsável Prof. José Morais).

Nas primeiras determinações (tempo de tratamento  $\leq 36h$ ), o  $V_d$  em *steady state* ( $V_{dss}$ ) foi de 0.22 [IQR 0.1] L/kg. Este valor demonstrou ser independente dos

marcadores de gravidade clínica, como o SOFA ( $r^2=0.25$ ,  $p=0.07$ ), o SAPS II ( $r^2<0.01$ ,  $p=1.0$ ), o Score de Charlson ( $r^2=0.06$ ,  $p=0.39$ ). Curiosamente o score de SOFA demonstrou correlacionar-se bem com o  $V_{dss}$  do compartimento periférico ( $r^2=0.55$ ,  $p=0.002$ ). Por seu lado o Cl do meropenem (6.2 [IQR 4.1] L/h) correlacionou-se com o Cl Cr ( $r^2=0.35$ ,  $p=0.021$ ).

Em todos os doentes a concentração de vale foi superior a 2mg/L, demonstrando assim que a dose convencional é eficaz sob o ponto de vista PK/PD nesta população de doentes críticos.

Nos sete doentes ainda internados entre o 5º e o 6º dia de terapêutica foi colhido um segundo conjunto de amostras de PK. Foi evidente a diminuição do  $V_{dss}$  do compartimento periférico, de cerca de 20% do valor inicial (0.14 [IQR 0.08] L/kg para 0.11 [IQR 0.07] L/Kg), novamente em paralelo com a evolução do *score* SOFA. No entanto verificou-se que esta evolução tinha variabilidade inter-individual acentuada.

Gonçalves Pereira J, Silva NE, Mateus A, Pinho C, Pova P. Assessment of pharmacokinetic changes of meropenem during therapy in septic critically ill patients. *BMC Pharmacology and Toxicology* 2014;15:21

Estudo publicado no *BMC Pharmacology and Toxicology* (editor: Prof. Salvatore Amoroso. Editor-in-chief: Prof. Christopher Morrey) Fator de Impacto –1.84

## **5. Optimização da posologia – modulação da dose**

A posologia dos antibióticos deve ser adaptada às características de cada doente, ao foco de infeção e à evolução do processo patológico, não devendo ser considerada uma variável estanque, estandardizada, igual para todos os doentes. Em todas as situações que se associam a maior risco de sub ou sobredosagem, deve-se recorrer, se disponível, à TDM ou, na sua ausência, a modelos de PK, tal como descrito no capítulo 4.

Para otimizar a eficácia dos antibióticos deve ser maximizada a probabilidade de serem atingidos os índices PK/PD ideais, relacionados com a eficácia. Os mesmos são função da concentração sérica dos antibióticos ao longo do tempo e da CIM bacteriana. Em doentes críticos, o risco de progressão da infeção é claramente superior ao da toxicidade do antibiótico, pelo que devem ser privilegiadas posologias elevadas de forma a assegurar atividade bactericida, mesmo para microrganismos com CIM mais elevada. Esta estratégia permite também salvaguardar a possibilidade de haver alteração significativa da PK com diminuição da concentração dos antibióticos. Já no período de convalescença, após o controlo do quadro infeccioso, a prevenção da toxicidade passa a ser progressivamente mais importante.

Desta forma existe margem para ajustar a posologia dos antibióticos, inicialmente elevada para assegurar concentrações bactericidas, mesmo para bactérias com menor sensibilidade e com cargas bacterianas de grande dimensão, posteriormente menor, quando sejam identificadas bactérias com CIM baixa ou após a melhoria do quadro inflamatório. Uma estratégia similar foi testada (estudo *before-after*) para tratar a pneumonia associada ao ventilador numa UCI com alta prevalência de *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente<sup>11</sup>. A terapêutica empírica inicial incluiu cefepime ou meropenem em alta dose (2g tid em 3h), combinados com vancomicina e amicacina. Sempre que a espécie bacteriana isolada tivesse CIM baixa, era ajustada a dose do antibiótico em conjunto com a suspensão dos antibióticos não necessários. A mortalidade diminuiu de 21.6% para 8.5% (p=0.029), comparada com o controlo histórico.

## 6. Descalação

A antibioterapia prolongada, de espectro antibiótico alargado ou em alta dose interfere no microbioma do hospedeiro e altera os equilíbrios microbiológicos existentes<sup>12</sup>, necessários para a prevenção do desenvolvimento de microrganismos multiresistentes, da flora endógena secundária<sup>13</sup>. Estas alterações prolongam-se no tempo, até meses após a suspensão da antibioterapia. Explica-se assim a influência da antibioterapia prévia na prevalência da infeção por estes agentes resistentes, particularmente quando o tempo de exposição foi prolongado.

Tem sido sistematicamente demonstrado que a diminuição do espectro da antibioterapia e/ou do número de antibióticos (a descalção, guiada pelos exames microbiológicos) é segura, diminui a emergência de microrganismos multiresistentes, interfere menos com o microbioma do hospedeiro e pode estar associada a uma melhoria discreta do prognóstico<sup>14,15</sup>.

Num estudo clássico, Nina Singh e col.<sup>16</sup> avaliaram uma população de doentes com suspeita clínica de pneumonia associada ao ventilador. Através de um score, o *clinical pulmonary infection score* (CPIS)<sup>17</sup>, os autores identificaram um grupo de doentes com baixa suspeição de infeção. Este grupo de doentes foi randomizado para receber antibioterapia convencional (grupo controlo) ou apenas 3 dias de ciprofloxacina (grupo intervenção), posteriormente escalada para antibioterapia convencional se não houvesse melhoria nem descida do CPIS durante esse intervalo. A mortalidade foi inferior no grupo de intervenção, que apenas recebeu ciprofloxacina durante 3 dias (13% vs. 31%,  $p=0.06$ ).

### **6.1 Artigo de revisão e opinião: Modulação da dose de antibióticos**

Para sistematizar a evidência subjacente a estes conceitos e propor um algoritmo de abordagem terapêutica, foi elaborado um artigo de revisão e comentário crítico em que foi proposta a introdução dum novo conceito, a descalção/modulação da posologia da terapêutica antibiótica.

Gonçalves Pereira J, Paiva JA. Dose modulation: a new concept of antibiotic therapy in the critically ill patient? J Crit Care 2013;28:341–6.

Publicado no *Journal of Critical Care* (Editor-in-chief: Prof. Philip D. Lumb)  
Fator de Impacto –1.995<sup>18</sup>

Esta proposta assenta em alguns conceitos basilares:

1- No doente agudo a posologia inicial da terapêutica antibiótica deve ser elevada, independentemente de insuficiências orgânicas, idade ou tipo físico. A posologia deve ser apenas dependente do Vd, aumentado na doença crítica, bem como das alterações da distribuição dos fármacos, tudo factores que contribuem para a diminuição da

concentração dos antibióticos nos tecidos infetados. Este conceito baseia-se também no efeito de inóculo, menor sensibilidade bacteriana aos antibióticos quando o seu número é muito alto, o que é habitual nas infeções graves<sup>19</sup>.

2- A posologia deverá permanecer elevada se o Cl do antibiótico estiver aumentado.

O aumento do Cl é comum nos doentes críticos com função renal normal<sup>20</sup>. Nestes doentes, a posologia convencional do antibiótico pode não assegurar concentrações bactericidas<sup>21</sup>. A medição do Cl Cr pode ajudar a identificar os doentes em risco para terem Cl do antibiótico aumentado.

3- Se houver falência orgânica, a posologia deve ser ajustada para evitar acumulação.

Após a fase inicial de terapêutica, a acumulação de fármacos é comum, particularmente quando há insuficiência renal. Verifica-se mesmo que fármacos excretados pelo fígado acumulam em doentes com insuficiência renal<sup>10</sup> e que a toxicidade associada aos antibióticos pode ser sub-estimada<sup>22,23</sup>.

4- A posologia deve ser reavaliada entre as 48 e as 72h.

Sempre que haja evidência de normalização do Cl Cr (medido), resolução do quadro inflamatório ou isolamento de bactérias com CIM baixa, deve ser ajustada a dose do antibiótico para a sua posologia convencional (ou mesmo mais baixa, particularmente se as bactérias tiverem CIM muito baixa e houver estabilização clínica).

Esta estratégia de modulação da dose de antibióticos poderá permitir concentrar a maior dose de antibiótico na fase precoce do tratamento, quando há maior instabilidade clínica, maior alteração da PK e maior carga bacteriana, e posteriormente ajustá-la para reduzir a sua acumulação, potencialmente tóxica. Pode ajudar igualmente a diminuir a emergência de espécies bacterianas resistentes<sup>24</sup>, particularmente se usada em conjunto com a diminuição do tempo de terapêutica antibiótica.



## **Bibliografia**

1. Erdem H, Tetik A, Arun O, Besirbellioglu BA, Coskun O, Eyigun CP. War and infection in the pre-antibiotic era: The Third Ottoman Army in 1915. *Scand J Infect Dis* 2011;43:690–5.
2. Singer M, Nambiar S, Valappil T, Higgins K, Gitterman S. Historical and regulatory perspectives on the treatment effect of antibacterial drugs for community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2008;47(Suppl 3):S216–24.
3. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007;44(Suppl 2):S27–72.
4. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006;34:1589–96.
5. Meehan TP, Fine MJ, Krumholz HM, et al. Quality of care, process, and outcomes in elderly patients with pneumonia. *JAMA* 1997;278:2080–4.
6. Gonçalves-Pereira J, Pova PR, Lobo C, Carneiro a. H. Bloodstream infections as a marker of community-acquired sepsis severity. Results from the Portuguese community-acquired sepsis study (SACiUCI study). *Clin Microbiol Infect* 2013;19:242–8.
7. Triginer C, Izquierdo I, Fernández R, et al. Gentamicin volume of distribution in critically ill septic patients. *Intensive Care Med* 1990;16:303–6.
8. Udy AA, Baptista JP, Lim NL, et al. Augmented Renal Clearance in the ICU: Results of a Multicenter Observational Study of Renal Function in Critically Ill Patients With Normal Plasma Creatinine Concentrations. 2014;42:520–7.
9. Shorr AF, Zilberberg MD. Augmented renal clearance: an augmented definition of appropriate antibiotic therapy?. *Crit Care Med* 2014;42:728–9.
10. Heinemeyer G, Link J, Weber W, Meschede V, Roots I. Clearance of ceftriaxone in critical care patients with acute renal failure. *Intensive Care Med* 1990;16:448–53.
11. Nicasio AM, Eagye KJ, Nicolau DP, et al. Pharmacodynamic-based clinical pathway for empiric antibiotic choice in patients with ventilator-associated pneumonia. *J Crit Care* 2010;25:69–77.

12. Paterson DL. “Collateral damage” from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy. *Clin Infect Dis* 2004;38(Suppl 4):S341–5.
13. Ubeda C, Taur Y, Jenq RR, et al. domination of intestinal microbiota is enabled by antibiotic treatment in mice and precedes bloodstream invasion in humans. *J Clin Invest*. 2010;120:4332-41 .
14. Morel J, Casotto J, Jospé R, et al. De-escalation as part of a global strategy of empiric antibiotherapy management. A retrospective study in a medico-surgical intensive care unit. *Crit Care* 2010;14:R225.
15. Rimawi RH, Mazer M a, Siraj DS, Gooch M, Cook PP. Impact of regular collaboration between infectious diseases and critical care practitioners on antimicrobial utilization and patient outcome. *Crit Care Med* 2013;41:2099–107.
16. Singh N, Rogers P, Atwood CW, Wagener MM, Yu VL. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit: A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:505–11.
17. Luna CM, Blanzaco D, Niederman MS, et al. Resolution of ventilator-associated pneumonia: prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early clinical predictor of outcome. *Crit Care Med* 2003;31:676–82.
18. Goncalves-Pereira J, Paiva J-A. Dose modulation: a new concept of antibiotic therapy in the critically ill patient? *J Crit Care* 2013;28:341–6.
19. Udekwa KI, Parrish N, Ankomah P, Baquero F, Levin BR. Functional relationship between bacterial cell density and the efficacy of antibiotics. *J Antimicrob Chemother*. 2009;63:745-57.
20. Udy A a, Baptista JP, Lim NL, et al. Augmented renal clearance in the ICU: results of a multicenter observational study of renal function in critically ill patients with normal plasma creatinine concentrations. *Crit Care Med* 2014;42:520–7.
21. Lipman J, Wallis SC, Boots RJ. Cefepime versus cefpirome: the importance of creatinine clearance. *Anesth Analg*. 2003;97:1149-54
22. Singer M, Glynn P. Treating critical illness: the importance of first doing no harm. *PLoS Med* 2005;2:e167.

23. Chatellier D, Jourdain M, Mangalaboyi J, et al. Cefepime-induced neurotoxicity: An underestimated complication of antibiotherapy in patients with acute renal failure. *Intensive Care Med* 2002;28:214–7.
24. Burgess DS. Pharmacodynamic Principles of Antimicrobial Therapy in the Prevention of Resistance *Chest* 1999;19–23.

## Bloodstream infections as a marker of community-acquired sepsis severity. Results from the Portuguese community-acquired sepsis study (SACiUCI study)

J. Gonçalves-Pereira<sup>1,2</sup>, P. R. Povo<sup>1,2</sup>, C. Lobo<sup>3</sup> and A. H. Carneiro<sup>4</sup>

1) Polyvalent Intensive Care Unit, Sao Francisco Xavier Hospital, CHLO, Lisbon, Portugal, 2) CEDOC, Faculty of Medical Sciences, New University of Lisbon, Lisbon, Portugal, 3) Faculty of Medicine, Department of Biostatistics and Medical Informatics, CINTESIS, University of Porto, Porto, Portugal and 4) Santo Antonio Hospital, Porto, Portugal

### Abstract

The impact of bloodstream infection (BSI) on admission to hospital on the outcome of patients with community-acquired sepsis (CAS) admitted to intensive-care units (ICU) is largely unknown. We selected 803 adult patients consecutively admitted with CAS to one of 17 Portuguese ICU, in whom blood cultures were collected before initiation of antibiotic therapy during a 12-month period. A BSI was identified on hospital admission in 160 (19.9%) patients. Those with and without BSI had similar mean Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II and age. The presence of BSI was independently associated with mortality in ICU (adjusted odds ratio 1.86; 95% confidence interval 1.20–2.89;  $p$  0.005). On the 4th day in ICU, patients with BSI were found to be significantly more dependent on vasopressor support ( $p$  0.002) but not on ventilatory support. Cumulative ICU mortality was significantly higher in BSI patients from the 9th day onwards. A seasonal variation of BSI isolates was noted: gram-negative BSI were more common in the summer, whereas in the winter, gram-positive infections were more frequent ( $p$  0.024), without mortality differences.

**Keywords:** Blood cultures, bloodstream infection, community-acquired sepsis, intensive-care unit, septic shock

**Original Submission:** 13 October 2011; **Revised Submission:** 23 December 2011; **Accepted:** 12 January 2012

Editor: D. Raoult

*Clin Microbiol Infect*

**Corresponding author:** J. Gonçalves-Pereira, Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente, Hospital de Sao Francisco Xavier, Centro Hospitalar Lisboa Ocidental, Estrada do Forte do Alto do Duque, 1449-005 Lisboa, Portugal  
**E-mail:** joaogpster@gmail.com

### Introduction

Despite great advances in the understanding of its pathophysiology, severe sepsis remains associated with high mortality, morbidity and costs [1]. Microbiological documentation, particularly of bloodstream infections (BSI), occurs in only a fraction of patients with community-acquired sepsis (CAS) [2].

The Surviving Sepsis Campaign guidelines [3] reinforce the need for obtaining blood cultures before starting antibiotic therapy in patients with CAS and with a high risk of dying to identify the causative microorganism and target antibiotic

therapy. Our group, the SACiUCI (*Sepsis Adquirida na Comunidade e internada em Unidade de Cuidados Intensivos*) study group, had already shown that performing blood cultures in patients with severe sepsis and septic shock was independently associated with improved survival [4].

Hospital-acquired BSI is associated with excess length of stay, extra costs and excess mortality in critically ill patients [5]. However, data on BSI in patients with CAS is scarce. Furthermore, it is not known if the presence of a BSI by itself, complicating an identifiable focus of CAS, e.g. pneumonia or peritonitis, increases the risk of death.

In this study, we evaluate the impact of BSI on the mortality of patients with severe CAS.

### Methods

The SACiUCI study is a prospective, multi-centre, observational study designed to evaluate the epidemiology of CAS in

patients admitted to Portuguese intensive-care units (ICUs). A detailed description of the study has been previously published [4,6,7]. Briefly, all patients older than 18 years, newly admitted to the 17 participating ICUs, were consecutively enrolled during a 12-month period and followed up until death or hospital discharge. The study design was approved by the local Hospital Ethics Committees. Informed consent was waived because of the study's observational nature.

Patients with CAS, defined as the onset of infection before hospital admission or not present at admission but that became evident in the first 48 h, were eligible for further analyses. Presence of sepsis, severe sepsis or septic shock was defined according to the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference criteria [8]. The presence of healthcare-associated infection (HCAI) was defined at hospital admission according to the presence of the following criteria: home infusion therapy or wound care; chronic dialysis or chemotherapy within 30 days; hospitalization for 2 days or more in the preceding 90 days; residence in a nursing home or extended-care facility [9]. Episodes of CAS were divided according to the primary infection focus. All data were managed by the Department of Biostatistics and Medical Informatics at the University of Porto, where a dedicated database for SACIUCI had been created.

All patients consecutively admitted with CAS who had blood cultures collected before initiation of antibiotic therapy constituted our study population. Data collection included demographic data and co-morbid diseases, clinical and laboratory data from hospital admission to the 5th ICU day (including C-reactive protein and temperature). The Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II was computed for all included patients [10]. The days of ICU and hospital discharge were recorded. Microbiological and clinical infectious data were reported, along with the antibiotics prescribed. The microorganism's sensitivity to the antibiotics prescribed on the day of hospital admission was available in 343 of the 364 patients with positive microbiological cultures. Blood culture collection on the day of hospital admission and its results were closely scrutinized. Blood cultures with isolated microorganisms considered most likely to be contaminants were considered negative for further analyses. Patients' ICU and hospital outcomes, either discharge or death, were our primary outcome measures. Comparison between survivors and non-survivors was performed.

#### Statistical analysis

A single investigator in each participating centre performed data entry. Consistency of data was assessed with a rechecking procedure of a 10% random sample of patients (see

Acknowledgements). Data were screened in detail (see Acknowledgements) for missing information and for implausible and outlying values.

Continuous variables were expressed as median (interquartile range) or mean  $\pm$  SD according to data distribution. Comparisons between groups were performed with two-tailed unpaired Student's *t* test or Mann-Whitney *U* test for continuous variables according to data distribution. Fisher's exact test and chi-squared test were used to test association between categorical variables as appropriate.

A multiple logistic regression was fitted to assess the impact of BSI on mortality in patients with CAS, adjusting for age, SAPS II, sepsis severity, the presence of HCAI, and primary infection focus. Adjusted odds ratios (AOR) with 95% CI were computed.

The Hosmer and Lemeshow test was used to check goodness-of-fit.

Cumulative mortality for each day in the ICU was calculated for CAS patients either with or without BSI.

Data were analysed using PASW STATISTICS v.18.0 FOR MAC (SPSS, Chicago, IL, USA). All statistics were two-tailed, and significance level was defined as  $p < 0.05$ .

## Results

### General description and outcomes

A total of 897 patients with CAS were included. In 94 patients, blood cultures were not performed on the day of hospital admission, resulting in 803 patients for analysis (age  $58.4 \pm 17.8$  years; 65.3% male). At ICU admission their mean score on SAPS II was high,  $47.9 \pm 17.9$ , and 51% of the patients were in septic shock (Table 1). The overall ICU and hospital mortalities were 29% and 37%, respectively.

In 160 patients with CAS (19.9%) blood cultures returned positive. Patients with and without BSI had similar mean age and SAPS II. Nevertheless, the rate of septic shock at ICU admission was higher in patients with BSI (Table 1), although not reaching statistical significance (58.8% versus 50.5%,  $p = 0.086$ ).

The main primary focus of infection in our patient population was the lung (60.6%); however, among the patients with BSI, only 36.9% had a lower respiratory tract primary infection focus. In contrast, despite the fact that the urinary tract was the primary infection focus in only 7.8% of CAS patients, it was present in 16.3% of the BSI episodes ( $p < 0.001$ ) (Table 1).

In the multivariable analysis, the presence of BSI at hospital admission was found to be independently associated with ICU mortality, 39.4% versus 26.4%, (AOR 1.86; 95% CI

**TABLE 1. Baseline characteristics of community-acquired sepsis patients at intensive-care unit admission**

	Total (n = 804)	No BSI (n = 644)	BSI (n = 160)	p-value
Age, years	58.4 ± 17.8	58.8 ± 18	56.8 ± 17.6	0.419 <sup>§</sup>
Males	525 (65.3%)	426 (66.1%)	99 (61.9%)	0.309*
SAPS II	47.9 ± 17.9	47.7 ± 17.6	48.3 ± 18.7	0.814 <sup>§</sup>
Primary admission diagnosis				<b>0.034*</b>
Medical	637 (79.2%)	504 (78.3%)	133 (83.1%)	
Trauma	35 (4.4%)	34 (5.3%)	1 (0.6%)	
Surgery	132 (16.4%)	106 (16.5%)	26 (16.3%)	
Community-acquired sepsis primary infection focus				<b>&lt;0.001*</b>
Lung	487 (60.6%)	428 (66.5%)	59 (36.9%)	
Urinary	63 (7.8%)	37 (5.7%)	26 (16.3%)	
Intra-abdominal	135 (16.8%)	105 (16.3%)	30 (18.8%)	
Other	119 (14.8%)	74 (11.5%)	45 (28.1%)	
HCAI	189 (23.5%)	139 (21.6%)	50 (31.3%)	<b>0.010*</b>
Antibiotic adequacy <sup>‡</sup>	280 (81.6%)	157 (78.9%)	123 (85.4%)	0.3*
Temperature (°C)	37.5 (1.5)	37.5 (1.4)	37.8 (1.7)	<b>0.010<sup>§</sup></b>
C-reactive protein (mg/dL)	19.4 (18.5)	18.4 (18)	22.3 (18.2)	<b>0.007**</b>
WBC (×10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	12 (11)	12 (10)	13 (13)	<b>0.286**</b>
Sepsis severity				<b>0.086*</b>
Sepsis	67 (8.3%)	59 (9.2%)	8 (5.0%)	
Severe sepsis	318 (39.6%)	260 (40.4%)	58 (36.3%)	
Septic shock	419 (52.1%)	325 (50.5%)	94 (58.8%)	
ICU LOS (days)	9 (10)	9 (10)	9 (13)	0.962**
Hospital LOS (days)	19 (19)	19 (18)	18 (12)	0.111**
ICU mortality	233 (29.0%)	170 (26.4%)	63 (39.4%)	<b>0.001*</b>
Hospital mortality	297 (37.2%)	225 (35.1%)	72 (45.6%)	<b>0.015*</b>

\*Chi-square test, \*\*Mann-Whitney U test, <sup>§</sup>Student's t-test.

<sup>‡</sup>Only patients with positive microbiological cultures and susceptibility antibiotic testing results available were included.

Significant p-values are indicated in bold.

Patients included with blood cultures performed on the day of hospital admission; data presented as mean ± SD, median (interquartile range) or n (%).

BSI, bloodstream infection; HCAI, healthcare-associated infection; ICU, intensive-care unit; LOS, length of stay; SAPS II, Simplified Acute Physiology Score II; WBC, white blood cell count.

1.20–2.89; p 0.005; Hosmer and Lemeshow test: p 0.482;  $\chi^2 = 7.52$ ).

In the sub-groups of patients with the primary focus of infection in the lung (n = 486) or intra-abdominally (n = 135), the presence of BSI at hospital admission was also associated with an increased risk of dying while in the ICU (42.4% versus 27.2%; p 0.016 and 46.7% versus 25.7%; p 0.028, respectively).

#### Clinical course

In Table 2, we present the mortality rate at day 4 of ICU stay and the persistence of organ support dependence in CAS patients who were still alive (n = 754). We found that the presence of BSI was associated with a higher rate of

vasopressor support dependence (40.9% versus 27.1%, p 0.002) but not of ventilatory support. Mortality rate was not different at that time-point. Finally, despite the fact that ICU mortality and hospital mortality were higher in patients with BSI at hospital admission, this difference only became significant from the 9th day of the ICU stay (Fig. 1).

#### BSI microbiology

The microorganisms isolated from blood cultures are listed in Table 3. One single agent was found in 80.6% of BSI. One hundred gram-positive bacteria were isolated in blood cultures, mainly *Streptococcus pneumoniae* and methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*. Roughly the same number of gram-negative bacteria (93) were identified. Enterobacteriaceae, essentially *Escherichia coli* and also *Klebsiella pneumoniae*, were the commonest.

The adequacy of empirical antibiotic prescription at hospital admission was 81.6%. Concerning only patients with a BSI we found an adequacy rate of 85.4%. The ICU mortality of those BSI patients who receive adequate empirical antibiotic therapy was 41.5%, lower than, although not significantly different from, those with inadequate antibiotics, 52.4% (p 0.49).

No significant association was found between the type of microorganism responsible for the BSI and mortality. The ICU mortality of patients with gram-negative BSI was 33.3%, with gram-positive BSI was 49.3%, and with mixed microorganisms BSI was 38.9% (p 0.176).

**TABLE 2. Mortality of community-acquired sepsis patients according to the presence or absence of bloodstream infection at day 4 in the intensive-care unit stay and the need for ventilatory and vasopressor support of those still alive**

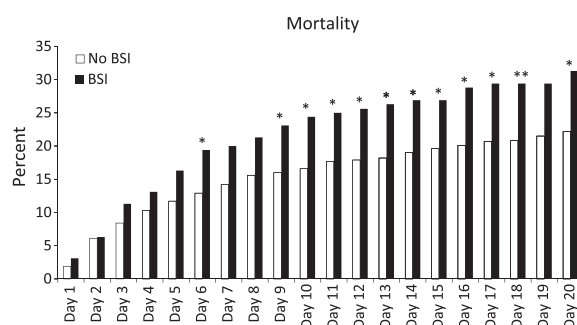
	Total (n = 804)	No BSI (n = 644)	BSI (n = 160)	p-value*
Mortality at day 4	87 (11)	66 (10)	21 (13)	0.298
Patients alive at day 4				
With ventilatory support	544 (78)	436 (78)	108 (79)	0.887
With vasopressor support	210 (30)	154 (27)	56 (41)	<b>0.002</b>

\*Chi-square test.

Data presented as n (%).

BSI, bloodstream infection.

Significant p-values are indicated in bold.



**FIG. 1.** Cumulative mortality of patients with community-acquired sepsis according to the presence of positive blood cultures on the day of hospital admission. A significantly higher mortality was noted from the 9th day onwards in patients with bloodstream infection. Chi-square test; \* $p < 0.05$ .

**TABLE 3.** Main microorganisms isolated in bloodstream infections

Species	n
All gram-negative	93
<i>Aeromonas hydrophila</i>	1
<i>Burkholderia cepacia</i>	1
<i>Citrobacter</i> species	5
<i>Eikenella corrodens</i>	1
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1
<i>Enterobacter cloacae</i>	1
<i>Escherichia coli</i>	44
<i>Haemophilus influenzae</i>	4
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	15
<i>Klebsiella</i> species	2
<i>Morganella morganii</i>	1
<i>Proteus mirabilis</i>	4
<i>Providencia</i> species	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7
<i>Salmonella</i> species	2
<i>Serratia marcescens</i>	1
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2
All gram-positive	100
<i>Enterococcus faecalis</i>	14
<i>Enterococcus faecium</i>	4
<i>Staphylococcus aureus</i> <sup>a</sup>	36
Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i>	6
<i>Streptococcus</i> species	6
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	34
All fungi	5
<i>Candida albicans</i>	2
<i>Candida non-albicans</i>	2
<i>Cryptococcus neoformans</i>	1

Including all microorganisms isolated in the blood cultures; there were 31 polymicrobial bloodstream infections.  
<sup>a</sup>Four were methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

#### Seasonal variation of BSI microbiology

Patients with a monomicrobial BSI who were admitted during the winter were more likely to have a gram-positive infection, whereas those admitted in the summer were more prone to gram-negative agents ( $p 0.024$ ) (Table 4). This seems to be largely the result of the different primary infection foci, namely more lung infections in the winter and a

relative increase in the proportion of both intra-abdominal and urinary tract infections during the rest of the year.

#### Discussion

In our study we found that the presence of BSI in patients with CAS was independently associated with both ICU and hospital mortality. However, this difference became significant relatively late in the clinical course, only after the 9th day of ICU stay. We also report a seasonal variation in microbiological isolates in CAS patients, with gram-positive microorganisms more frequent during the winter and gram-negative organisms more common in the summer.

In a population-based study, the incidence of BSI was found to be 15.7/100 000 patients per year [11] and was associated with risk factors for severe infection, namely age over 65 years, male gender, cancer, alcoholism, diabetes, lung disease and admission to an urban hospital. In another cohort of 3901 patients with CAS, the incidence of BSI at hospital admission was 8.2% [12]. In that study the major clinical predictors of BSI were high temperature ( $>39.5^{\circ}\text{C}$ ), the presence of a central venous line and the suspicion of endocarditis. The authors concluded that it was possible to safely reduce the collection of blood cultures in 26.7% without compromising safety. In fact, of a sub-group of 30 low-risk patients discharged home (25 with an antibiotic prescription) who were ultimately found to have a BSI, only seven had deteriorated when they returned for a second hospital evaluation [13]. In contrast, in our cohort of CAS patients the performance of blood cultures was independently associated with lower mortality [4]. However, all our patients needed ICU admission. Similarly in a study of 209 patients with community-acquired pneumonia [14], blood cultures only proved to be useful, providing guidance for antibiotic



**TABLE 4.** Seasonal distribution of isolated microorganisms in bloodstream infections

	Total (n = 160)	Spring (n = 42)	Summer (n = 46)	Autumn (n = 34)	Winter (n = 38)	p-value*
Microorganism						
Gram-negative	60 (38)	15 (36)	24 (52)	14 (41)	7 (18)	<b>0.024</b>
Gram-positive	71 (44)	17 (40)	17 (37)	12 (35)	25 (66)	
Mixed <sup>b</sup>	29 (18)	10 (24)	5 (11)	8 (24)	6 (16)	

\*Chi-square test; <sup>b</sup>Includes polymicrobial mixed infections.  
Significant p-values are indicated in bold.

therapy, in patients with a high (> III) Pneumonia Severity Score class [15].

The overall mortality of patients with community-acquired BSI ranges between 39 and 42% [11,16,17], slightly lower than our mortality rate (45.6%), reinforcing the severity of our patient population.

However, it is not clear if the presence of BSI increases disease severity itself or if it is only a marker of disease severity. In a cohort of 2076 infected surgical patients [18], the presence of BSI (17.5%) was not independently associated with mortality. The authors matched the patients with or without BSI according to their primary site of infection, APACHE II score, age and class of infecting organism [18]. According to that model, the presence of a hospital-acquired BSI was not associated with increased mortality, neither in pneumonia nor in abdominal infections. In contrast, in our study addressing only patients with CAS, the presence of BSI was independently associated with ICU and hospital mortality, even after adjusting for disease severity. Similar findings were noted in a recent study of patients with necrotizing fasciitis [19], especially when associated with group A streptococcus. Another study noted an independent association between BSI and the risk of developing septic shock in a cohort of patients admitted to a medical ward with new onset fever (OR 2.09, p 0.18) [20].

Initial early and adequate antibiotic therapy is considered of the utmost importance for the treatment of critically ill patients with sepsis [21]. In fact Ibrahim et al. [22] found a close relationship between initial antibiotic inadequacy and mortality in patients with BSI admitted to an ICU (AOR 6.9, p <0.001). In our study, 18.4% of patients with CAS at hospital admission (14.6% of patients with a BSI) received initial inadequate antibiotic therapy, although this did not significantly impact mortality. An initial antibiotic policy adjusted to the patients' risk factors (including the presence of HCAI) and to the severity of the disease, may have contributed to this high rate of antibiotic adequacy.

The most common isolated pathogens in patients with CAS and BSI in our study (Table 3) and in others [11,17] were, as would be expected, methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Streptococcus pneumoniae*. Nevertheless, the observed hospital mortality was still over 40%,

increasing with sepsis severity. In another prospective multi-center study, addressing ICU patients, with community-acquired and hospital-acquired BSI, the overall mortality rate was 38.7%. Age, illness severity and the presence of immunosuppression, but not inadequate initial antibiotic therapy (OR 0.89; 95% CI 0.61–1.3; p 0.55), were the identified mortality risk factors [16].

In Table 4 we present the seasonal variation of the agents responsible for BSI. *Streptococcus pneumoniae* was found to be more common during the winter, which was probably related to the lower temperature and also to the increased circulation of respiratory winter virus, especially respiratory syncytial virus and influenza virus [23]. On the other hand, *Escherichia coli* BSI were shown to be more prevalent in hot weather, during summer [24,25], as in our study.

In our study the presence of a BSI in CAS patients at hospital admission was associated with high mortality. Patients with BSI may have a larger burden of microorganisms, responsible for greater clinical severity and a high early mortality risk. However, in our study, this difference in mortality of patients with and without BSI only became statistically different after day 9 of ICU stay (Fig. 1).

Nevertheless, at day 4 the patients with BSI were more often dependent on vasopressors, probably reflecting a high clinical severity or a slower resolution of infection (Table 2). This dependence on vasopressors has been classified elsewhere as response failure and shown to be associated with increased mortality [26].

Both temperature and C-reactive protein were significantly higher at ICU admission in patients with BSI, but with substantial overlap of values, precluding their use for diagnosis. However, daily monitoring of C-reactive protein concentration may prove to be useful. A recent study from our group clearly showed that the C-reactive protein trend helps to identify CAS patients who are not responding to antibiotic therapy, who had an increase risk of dying, as early as the first days of antibiotic therapy [7].

Our study has several important strengths. It is one of the largest multi-centre epidemiological studies evaluating BSI in critically ill patients with CAS. It prospectively evaluated patients admitted with CAS for a 12-month period, allowing the evaluation of effects related to seasonal variation. All



patients were followed until death or hospital discharge, which unveiled differences in cumulative mortality through time. Data quality has been evaluated through an external audit randomly reviewing selected patient protocols. However, we recognize that our study has some limitations. Its non-randomized, observational design may have induced some unknown bias in the treatment of patients with CAS, especially as ICU admission criteria were defined by local policy and not by protocol. Furthermore, we have no data concerning antibiotic therapy before hospital admission or CAS patients not admitted to ICU.

## Conclusion

In CAS patients receiving early appropriate antibiotic therapy, BSI at hospital admission was independently associated with late resolution of sepsis and increased ICU and hospital late mortality, noted after 9 days of ICU stay. There was a seasonal variation in the agents responsible for BSI.

## Acknowledgments

We thank Dr Teresa Cardoso for systematic review of the database, Dr Helena Estrada and Dr Rui Seca (deceased) for random audit of data quality and Prof. Armando Teixeira-Pinto and Dr Orquidea Ribeiro for the review and useful suggestions regarding the statistical analysis.

## Authorship

JG-P and PP contributed to the study conception and design and participated in data analysis and drafted the manuscript. CL supervised data analysis, drafted the manuscript and takes responsibility for archiving the data. AHC conceived the study, participated in its design and coordination, participated in data analysis and helped to draft the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

## Transparency Declaration and Funding

This work was mostly supported by an unrestricted grant from ASSUCIP (Associação dos Amigos da Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente, Hospital Geral de Santo António, Porto, Portugal) as well as by grants from GIS (Grupo de Infecção e Sepsis, Hospital de São João, Porto, Portugal) Merck Sharp & Dohme and Eli Lilly. CL received a grant from Fun-

dação para a Ciência e Tecnologia (PIC/IC/83312/2007). All other authors report that they have no other competing interests to declare related to the topic of this manuscript.

## References

1. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29: 1303–1310.
2. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H *et al*. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med* 2002; 28: 108–121.
3. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM *et al*. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; 36: 296–327.
4. Cardoso T, Carneiro AH, Ribeiro O, Teixeira-Pinto A, Costa-Pereira A. Reducing mortality in severe sepsis with the implementation of a core 6-hour bundle: results from the Portuguese community-acquired sepsis study (SACiUCI study). *Crit Care* 2010; 14: R83.
5. Pittet D, Tarara D, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA* 1994; 271: 1598–1601.
6. Povoas PR, Carneiro AH, Ribeiro OS, Pereira AC. Influence of vasopressor agent in septic shock mortality. Results from the Portuguese community-acquired sepsis study (SACiUCI study). *Crit Care Med* 2009; 37: 410–416.
7. Povoas PR, Teixeira-Pinto AM, Carneiro AH. C-reactive protein, an early marker of community-acquired sepsis resolution: a multi-center prospective observational study. *Crit Care* 2011; 15: R169.
8. American College of Chest Physicians. Society of critical care medicine consensus conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20: 864–874.
9. Mylotte JM. Nursing home-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 1205–1211.
10. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993; 270: 2957–2963.
11. Laupland KB, Gregson DB, Zygun DA, Doig CJ, Mortis G, Church DL. Severe bloodstream infections: a population-based assessment. *Crit Care Med* 2004; 32: 992–997.
12. Shapiro NI, Wolfe RE, Wright SB, Moore R, Bates DW. Who needs a blood culture? A prospectively derived and validated prediction rule. *J Emerg Med* 2008; 35: 255–264.
13. Epstein D, Raveh D, Schlesinger Y, Rudensky B, Gottehrer NP, Yinon AM. Adult patients with occult bacteremia discharged from the emergency department: epidemiological and clinical characteristics. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 559–565.
14. Waterer GW, Wunderink RG. The influence of the severity of community-acquired pneumonia on the usefulness of blood cultures. *Respir Med* 2001; 95: 78–82.
15. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM *et al*. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997; 336: 243–250.
16. Corona A, Bertolini G, Lipman J, Wilson AP, Singer M. Antibiotic use and impact on outcome from bacteraemic critical illness: the BActeraemia study in intensive care (BASIC). *J Antimicrob Chemother* 2010; 65: 1276–1285.
17. Valles J, Rello J, Ochagavia A, Garnacho J, Alcalá MA. Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: impact of

- shock and inappropriate antibiotic therapy on survival. *Chest* 2003; 123: 1615–1624.
18. Raymond DP, Pelletier SJ, Crabtree TD, Gleason TG, Pruett TL, Sawyer RG. Impact of bloodstream infection on outcomes among infected surgical inpatients. *Ann Surg* 2001; 233: 549–555.
  19. Chen IC, Li WC, Hong YC, Shie SS, Fann WC, Hsiao CT. The microbiological profile and presence of bloodstream infection influence mortality rates in necrotizing fasciitis. *Crit Care* 2011; 15: R152.
  20. Bossink AV, Groeneveld AB, Koffeman GI, Becker A. Prediction of shock in febrile medical patients with a clinical infection. *Crit Care Med* 2001; 29: 25–31.
  21. Kumar A, Roberts D, Wood KE et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34: 1589–1596.
  22. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000; 118: 146–155.
  23. Talbot TR, Poehling KA, Hartert TV et al. Seasonality of invasive pneumococcal disease: temporal relation to documented influenza and respiratory syncytial viral circulation. *Am J Med* 2005; 118: 285–291.
  24. Al-Hasan MN, Lahr BD, Eckel-Passow JE, Baddour LM. Seasonal variation in *Escherichia coli* bloodstream infection: a population-based study. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15: 947–950.
  25. Chazan B, Colodner R, Edelstein H, Raz R. Seasonal variation in *Escherichia coli* bloodstream infections in northern Israel. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: 851–854.
  26. Osmon S, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. Hospital mortality for patients with bacteremia due to *Staphylococcus aureus* or *Pseudomonas aeruginosa*. *Chest* 2004; 125: 607–616.

## Artigo 7

Goncalves-Pereira et al. *BMC Pharmacology and Toxicology* 2014, **15**:21  
http://www.biomedcentral.com/2050-6511/15/21



### RESEARCH ARTICLE

### Open Access

# Assessment of pharmacokinetic changes of meropenem during therapy in septic critically ill patients

João Goncalves-Pereira<sup>1,2\*</sup>, Nuno Elvas Silva<sup>3</sup>, André Mateus<sup>3</sup>, Catarina Pinho<sup>3</sup> and Pedro Povoá<sup>1,2</sup>

## Abstract

**Background:** Meropenem is a carbapenem antibiotic commonly used in critically ill patients to treat severe infections. The available pharmacokinetic (PK) data has been mostly obtained from healthy volunteers as well as from clinical studies addressing selected populations, often excluding the elderly and also patients with renal failure. Our aim was to study PK of meropenem in a broader population of septic critically ill patients.

**Methods:** We characterized the PK of meropenem in 15 critically ill patients during the first 36 hrs of therapy. Additionally, whenever possible, we collected a second set of late plasma samples after 5 days of therapy to evaluate PK intra-patient variability and its correlation with clinical course.

Patients received meropenem (1 g every 8 hrs IV). Drug plasma profiles were determined by high-performance liquid chromatography. The PK of meropenem was characterized and compared with clinical parameters.

**Results:** Fifteen septic critically ill patients (8 male, median age 73 yrs) were included. The geometric mean of the volume of distribution at the steady state ( $V_{ss}$ )/weight was 0.20 (0.15-0.27) L/kg. No correlation of  $V_{ss}$ /weight with severity or comorbidity scores was found. However the Sequential Organ Failure Assessment score correlated with the  $V_{ss}$ /weight of the peripheral compartment ( $r^2 = 0.55$ ,  $p = 0.021$ ). The median meropenem clearance (Cl) was 73.3 (45–120) mL/min correlated with the creatinine (Cr) Cl ( $r^2 = 0.35$ ,  $p = 0.033$ ).

After 5 days ( $N = 7$ ) although  $V_{ss}$  remained stable, a decrease in the proportion of the peripheral compartment ( $V_{ss2}$ ) was found, from 61.3 (42.5-88.5)% to 51.7 (36.6-73.1)%. No drug accumulation was noted.

**Conclusions:** In this cohort of septic, unselected, critically ill patients, large meropenem PK heterogeneity was noted, although neither underdosing nor accumulation was found. However, Cr Cl correlated to meropenem Cl and the  $V_{ss2}$  decreased with patient's improvement.

**Keywords:** Meropenem,  $\beta$ -lactam antibiotics, Pharmacokinetics, Intensive care unit

## Background

Meropenem is a carbapenem antibiotic with a broad antibacterial spectrum, commonly used in critically ill patients to treat severe infections. Its dose and schedule are based on pharmacokinetic (PK) data mostly obtained from healthy volunteers, as well as from clinical studies [1]. However in critically ill patients, seldom evaluated, this drug often presents different PK behaviour, and

conventional dosing may fail to provide adequate antibiotic concentrations [2-4] due to both fluid shifts and therapeutic interventions. Moreover elderly patients and patients with renal failure are commonly excluded from PK studies and, therefore, it may be even more difficult to generalize the results.

Some populations, especially those with augmented renal clearance seem to be at special risk of sub-therapeutic drug concentration. Therapeutic drug monitoring has been proposed to minimize dosage inadequacy, reducing the occurrence of sub-therapeutic concentrations or drug accumulation [5]. Our purpose was to characterize the concentration time profile of meropenem in a broad

\* Correspondence: joaogpster@gmail.com

<sup>1</sup>Polyvalent Intensive Care Unit, São Francisco Xavier Hospital, CHLO, Lisbon, Portugal, Estrada do Forte do Alto do Duque, Lisboa 1449-005, Portugal

<sup>2</sup>CEDOC, Faculty of Medical Sciences, New University of Lisbon, Lisbon, Portugal, Campo dos Mártires da Pátria, 130, Lisboa 1169-056, Portugal

Full list of author information is available at the end of the article



© 2014 Goncalves-Pereira et al.; licensee BioMed Central Ltd. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly credited.

population of critically ill infected patients in the early stages of infection treatment, to determine if the recommended dose resulted in adequate plasma concentrations, according to the minimal inhibitory concentration (MIC) of susceptible bacteria. We also intended to characterize PK late profile, after at least 5 days of therapy, in particular volume of distribution at steady state ( $V_{ss}$ ) and clearance (Cl), to unveil changes on drug PK behaviour during patient clinical course, and consequently the need for a dosage adjustment during therapy [6].

## Methods

The study was approved by the Ethics Committee of the Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental. All patients or their legal representatives provided written informed consent.

Infected critically ill patients requiring intravenous meropenem (by decision of the attending physician), admitted to the intensive care unit (ICU) between May of 2009 and May of 2010, were recruited, irrespectively of comorbidities or of renal function. Only patients receiving renal replacement therapy were excluded.

All patients received 1000 mg of meropenem every 8 hrs by an intravenous central line infusion during 30 minutes. The exact duration of the infusion was registered for accurate PK calculations. The line was flushed after meropenem infusion to ensure administration of the entire vial of the drug.

Collected data (Table 1) included Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II score [7], Sequential Organ

Failure Assessment (SOFA) [8] score on the day of sample collection, Charlson comorbidity score [9], measured creatinine (Cr) Cl (in 4 hrs urine samples).

## Sampling

Sampling was performed within the first 36 hrs after starting antibiotic therapy (early samples) and repeated, whenever possible, in the 5<sup>th</sup> or 6<sup>th</sup> day of therapy (late samples). Five mL blood samples were collected into heparin-lithium test tubes immediately before the beginning of infusion and after 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 360 and 480 min of the start of antibiotic infusion, which covers the times of expected peak and trough drug concentrations. The exact time of collection of the sample was registered. Blood samples were immediately centrifuged at 3000 rpm (roughly 1000\*g) and at 4°C, during 10 min. Two mL of plasma aliquots were separated into polypropylene tubes containing an equal volume of 3-(N-morpholino) propanesulfonic acid (MOPS) as stabilizing solution. The mixture was immediately frozen at -40°C before being transferred into -80°C (within 48 hrs), where were kept pending analysis. Drug quantifications were made within 3 months as of collection.

## Analytical determinations

The concentration of meropenem in plasma was determined by high-performance liquid chromatography (HPLC). Separation was performed at 35°C using a XTerra® MS C18 cartridge (Waters, inc.) equipped

**Table 1 Demographic and clinical data**

Patient	Gender	Age (years)	Weight (kg)	MV	Cr Cl (mL/min)	Infection focus	Vasop	Surgery	Charlson	SAPS II	SOFA
1	M	73	77	No	76.7	Lung	Yes	No	4	26	4
2	F	58	55	Yes	25.0	Lung	No	No	3	44	5
3	F	77	65	No	66.7	Intra-abdominal	No	Yes	9	48	4
4	M	79	78	No	23.3	Intra-abdominal	No	Yes	6	38	2
5	F	78	85	Yes	81.7	Bacteremia	No	No	9	47	4
6	M	73	78	Yes	65.0	Unknown	Yes	Yes	5	43	8
7	F	76	80	Yes	43.3	Intra-abdominal	Yes	Yes	3	72	8
8	M	53	60	No	15.0	Skin/Soft tissue	Yes	No	6	34	6
9	F	71	90	Yes	NA	Intra-abdominal	No	Yes	6	37	3
10	M	41	80	Yes	116.7	Intra-abdominal	No	No	1	35	5
11	M	51	70	Yes	41.7	Lung	Yes	No	4	50	9
12	F	90	75	Yes	NA	Central nervous system	No	Yes	6	58	6
13	M	34	63	Yes	95.0	Lung	No	No	0	32	2
14	M	67	80	Yes	226.7	Lung	No	No	3	47	4
15	F	76	100	No	51.7	Intra-abdominal	No	Yes	3	47	2
<b>Median [IQR]</b>		73 [21]	78 [12.5]		65.0 (40)				4 [3]	44 [11.5]	4 [2.5]

Surgery was considered when was performed in the last 24 h before patients' admission to the Intensive Care Unit. M- Male; F-Female; MV - Invasive mechanical ventilation; Cr Cl - Creatinine Clearance; Vasop - Vasopressors; Charlson - Charlson comorbidity score; SAPS II - Simplified acute physiology score II; SOFA - Sequential organ failure assessment score; IQR - Interquartile range; NA-Not available.

with a Symmetry® C18 guard column (Waters, inc.). The UV detection was performed at 300 nm.

At the time of analysis, samples were thawed at room temperature. One mL of plasma sample spiked with ertapenem (as internal standard) was loaded into the cartridge. The cartridges were washed two times with 1 mL of phosphate buffer and eluted with 1 mL of acetonitrile. The eluted solutions were evaporated under vacuum, at room temperature. The residue was dissolved in 60 µL of pure water and injected into the HPLC system.

The mobile phase consisted of a mixture of 92% phosphate buffer (pH 7.4) and 8% acetonitrile pumped at 1 mL/min. The autosampler temperature was kept at 4°C and the injection volume was 5 to 25 µL.

This method showed to be linear over a range of 0.35-100 mg/L of meropenem concentration with a correlation coefficient always >0.998. Intra-assay accuracy ranged from -5.5% to -1.8% and precision was less than 3.9%. Inter-assay accuracy ranged from -8.1% to -1.4% and precision was less than 4.8%. The lower limit of quantification was 0.35 mg/L.

The method has also showed to be sensitive and specific in plasma samples obtained from intensive care patients not receiving meropenem, but a large number of other drugs commonly used in critically ill patients (including sedatives, vasopressors and other antibiotics).

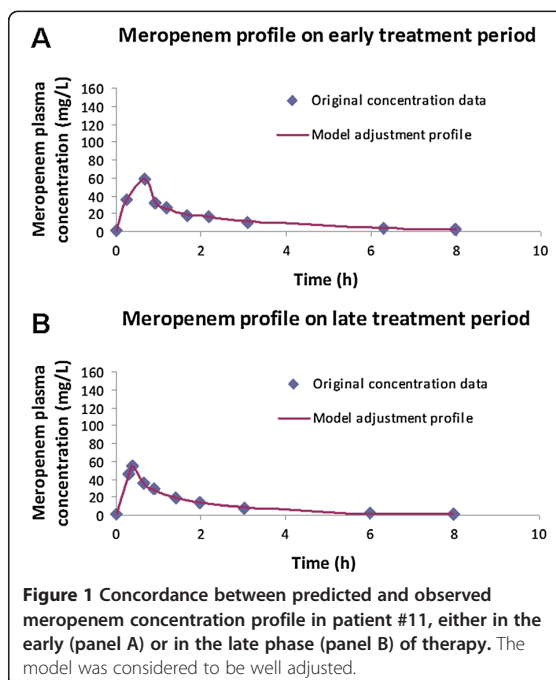
#### Pharmacokinetics

Data were analyzed by WinNonlin 5.0.1 software (Pharsight Corp., Mountain View, California). A two-compartment model with zero order input and first order elimination was fitted into meropenem plasma profiles, using the least squares method. The model is considered to be well adjusted, with a mean  $r^2$  of 0.95 (ranging from 0.77 to 1.00) – Figure 1. The following PK parameters were calculated: elimination half-life ( $t_{1/2}$ ), volume of distribution at steady state associated to the central ( $V_{ss1}$ ) and to the peripheral ( $V_{ss2}$ ) compartments, area-under-the concentration-time curve (AUC) and total serum meropenem Cl.

We also measured trough concentrations to assess the possibility of drug accumulation.

The relationship between both meropenem Cl and Vd on one hand, and clinical relevant characteristics on the other hand, especially Cr Cl, SOFA score and Charlson comorbidity score, were assessed. A second set of late samples were collected whenever possible. We evaluated the differences between early and late meropenem PK to evaluate its relationship with patients' improvement.

Finally we evaluated ability of conventional dose of meropenem to achieve a time over minimal inhibitory concentration ( $T > MIC$ ) of 100%, assuming a MIC of 2 mg/L (the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) for *Pseudomonas aeruginosa*).



#### Statistical analysis

Descriptive statistical analysis was performed. Continuous variables were expressed as median [interquartile range]. The PK parameters were expressed as geometric mean (95% confidence interval of the mean) to account for the log distribution of the data.

Correlations between severity and comorbidity scores with either  $V_{ss}$  or  $V_{ss2}$  and between Cr Cl and meropenem Cl were assessed using the Spearman rank correlation test and paired samples were assessed by the Wilcoxon signed rank test according to the data non normal distribution.

Data were analyzed using PASW Statistics v.18.0 (SPSS, Chicago, IL). All statistics were two-tailed, and significance level was defined as  $p < 0.05$ .

#### Results

##### Early meropenem pharmacokinetics

Fifteen critically ill patients (eight male, median age 73 [21] yrs) were included in the study. Their clinical and demographic data are presented in Table 1.

Despite their old age, their clinical severity was relatively low with a median SOFA score of 4 and a SAPS II score of 44. Ten patients were receiving invasive mechanical ventilation and five were on vasopressors at the time of the first meropenem measurement. Seven patients were submitted to an abdominal surgery before enrolment. One patient died still in the ICU.

Individual and geometric mean of PK parameters measured at the first 36 hrs of antibiotic therapy are shown in Table 2. The geometric mean of  $V_{ss}$ , normalized to patients' weight, at the early stage of treatment was 0.20 (0.15-0.27) L/kg. No significant correlation of  $V_{ss}$ /weight was found with either SOFA score ( $r^2 = 0.25$ ,  $p = 0.068$ ), SAPS II ( $r^2 < 0.01$ ,  $p = 1.0$ ) or Charlson comorbidity score ( $r^2 = 0.06$ ,  $p = 0.389$ ). However the SOFA score was correlated with the  $V_{ss2}$ /weight ( $r^2 = 0.55$ ,  $p = 0.002$ ). Meropenem Cl geometric mean was 73.3 (45–120) mL/min, which was significantly correlated with the measured Cr Cl ( $r^2 = 0.35$ ,  $p = 0.033$ ).

Fourteen (93%) patients had meropenem concentrations at 8 hrs above the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) for *Pseudomonas aeruginosa* (2 mg/L) and therefore had a  $T > MIC$  of 100%. Only one had a trough concentration below that threshold (Table 2). Six patients had a trough concentration higher than 8 mg/L (4 times above the same threshold).

No adverse effects related to the antibiotic infusion were reported.

#### Evolution of meropenem pharmacokinetics

In seven patients a late set of samples were collected. Early discharge from the ICU (3 patients), de-escalation of the antibiotic therapy (3 patients), incomplete data (1

patient) and withdrawal of consent (1 patient) precluded the completion of a second PK profile in the 8 patients.

In this subset of patients, the  $V_{ss}$ /weight slightly decrease, from 0.25 (0.17-0.36) L/kg to 0.23 (0.1-0.53) L/kg from the early to the late set of measurements (Table 3). This difference was associated with a relative decrease of the weight of the  $V_{ss2}$ , roughly 10% in 5 days, from 61.3 (42.5-88.5)% to 51.7 (36.6-73.1)%. Significant inter-patient variability was again noted.

In these 7 patients no accumulation of meropenem was found from the early to the late set of samples. However in 4 of them a trough concentration below 2 mg/dL was noted, probably related with the improvement in renal function. This translated in a lower  $T > MIC$  at this time point.

#### Discussion

In this study we evaluated the PK of meropenem in 15 septic critically ill patients. We found important heterogeneity of both Cl, which parallels Cr Cl, and of  $V_{ss}$ . Moreover, we noted a relative decrease of  $V_{ss2}$ , in parallel with patients' improvement (assessed by the SOFA score). Despite the variability of the PK parameters, only one of our 15 patients had a trough level lower than 1 mg/L in early samples and no significant meropenem accumulation between early and late samples were noted.

**Table 2 Initial meropenem pharmacokinetic parameters**

Patient N°	$V_{ss}$	$V_{ss}/\text{weight}$	$V_{ss2}/V_{ss}$	AUC	Cl	$T_{1/2}$	Peak	Trough	$T > 2 \text{ mg/L}$	$T > 4 \text{ mg/L}$	$T > 8 \text{ mg/L}$
	L	L/Kg	%	L/mg.h	mL/min	h	mg/L	mg/L	100%	90%	70%
1	19.6	0.25	50.6%	157.1	106.7	2.9	63.3	3.0	100%	100%	100%
2	NA	NA	NA	264.7	63.3	1.5	NA	11.9	100%	100%	100%
3	13.6	0.21	56.3%	253.3	65	2.6	94.1	8.6	100%	100%	85%
4	13.6	0.17	78.4%	160.1	103.3	1.7	102.3	4.8	100%	85%	50%
5	13.4	0.16	51.8%	129.2	128.3	1.3	80.1	2.7	100%	90%	65%
6	32.7	0.42	93.7%	134.9	123.3	3.4	52.0	3.0	100%	100%	100%
7	18.6	0.23	73.6%	479.2	35	6.4	84.7	NA	100%	100%	100%
8	14.9	0.25	88.7%	465.9	35	5.0	91.3	NA	100%	100%	75%
9	6.7	0.07	90.4%	232.5	71.7	1.4	192.5	4.4	100%	75%	50%
10	13.0	0.16	58.4%	139.5	120	1.5	85.1	2.4	100%	75%	50%
11	20.9	0.30	68.6%	107.3	155	1.9	58.6	2.9	100%	100%	100%
12	13.6	0.18	79.2%	304.2	55	3.5	119.8	8.6	75%	50%	35%
13	17.1	0.27	34.9%	81.4	205	1.3	56.9	0.6	100%	100%	55%
14	22.5	0.28	53.1%	120.7	138.3	2.1	48.4	4.1	100%	100%	100%
15	13.0	0.13	68.6%	315.3	53.3	3.3	124.2	12.5	100%	90%	70%
<b>Geometric mean</b>	15.7	0.2	63.1%	190.2	73.3	2.3	85.9	3.8	100%	100%	100%
<b>95% CI</b>	12.7-19.4	0.15-0.27	52.7-75.5%	138.4-261.4	45-120	1.8-3.1	69.2-106.6	2.3-6.2			

$V_{ss}$  – Volume of distribution at steady state;  $V_{ss2}$  – Volume of distribution at steady state (peripheral compartment); AUC – Area under the concentration-time curve; Cl – Meropenem clearance;  $T_{1/2}$  – Half life; NA- Data not available; IQR – Interquartile range; 95% CI – 95% confidence interval of the mean;  $T >$  – Percentage of time that meropenem concentration was above 2, 4 and 8 mg/L.



**Table 3 Comparison of early and late clinical and pharmacokinetic parameters in the 7 patients who completed two pharmacokinetic assessments**

	Early	Late	P-value*
<b>Cr Cl</b> (mL/min)	66.7 [31.7]	106.7 [46.7]	0.128
<b>SOFA</b>	6 [3.5]	3 [1]	0.042
<b>V<sub>ss</sub></b> (L)	18.5 (13.0-26.4)	17.3 (7.3-41.0)	0.866
<b>V<sub>ss</sub>/Weight</b> (L/kg)	0.25 (0.17-0.36)	0.23 (0.1-0.53)	0.866
<b>V<sub>ss2</sub>/V<sub>ss</sub></b> (%)	61.3 (42.5-88.5)	51.7 (36.6-73.1)	0.176
<b>Cl</b> (mL/min)	120 (75-188.3)	135 (73.3-228.3)	0.398
<b>Trough</b> (mg/L)	2.6 (1.1-6.4)	1.5 (0.4-5.9)	0.172

Cr Cl – Creatine Clearance; SOFA- Sequential organ failure assessment score; V<sub>ss</sub> – Volume of distribution at steady state; V<sub>ss2</sub> – Volume of distribution at steady state of the peripheral compartment; Cl – Meropenem Clearance; Early – Parameters measured within the first 36 hrs of meropenem therapy; Late – Parameters measured after the 5<sup>th</sup> day of meropenem therapy.  
\*Wilcoxon signed ranks test. Data presented as geometric mean (95% confidence interval of the mean) or median [IQR].

Similarly to our findings, the clinical studies addressing meropenem PK in septic patients have generally reported high V<sub>ss</sub> and Cl, with large inter-patient variability, exceeding a twofold variation [10-12]. This variability of PK parameters in septic patients treated with meropenem was noted both in the same patient during infection treatment and between different patients [10].

The mean meropenem V<sub>ss</sub> in patients with ventilator associated pneumonia has been reported to be as high as 0.47 L/kg [12] or as low as 0.11 L/kg [11]. In our study the geometric mean V<sub>ss</sub> was 0.20 L/kg, which is in the range of the values reported in volunteers [1], although we noted large inter-patient variability (Table 2).

The  $\beta$ -lactam antibiotics are hydrophilic drugs usually eliminated by the kidney. In septic critically ill patients Cr Cl is commonly augmented and this has been shown to occur in septic surgical or trauma patients [13] as well as in medical patients [14]. Moreover patients with normal plasma creatinine frequently have augmented Cr Cl that may be unrecognized without direct measurement [15].

Meropenem Cl has been noted to be correlated, as in our study, with the Cr Cl [16] and increases in drug Cl may lead to underexposure and facilitate the emergence of resistance, especially when long antibiotic courses are used. Nevertheless the relationship with Cr Cl is not linear and changes in Cr Cl may not reliably predict variations in  $\beta$ -lactam PK [17]. In a study addressing 11 surgical patients no change in meropenem Cl was noted between the first and the fourth day of therapy, despite an increase of roughly 25% in Cr Cl [18], which was similar to our results. In the same cohort the authors again noted a decrease, although non significant, of meropenem mean V<sub>ss</sub>, from  $0.22 \pm 0.06$  to  $0.17 \pm 0.06$  L/kg, accompanying clinical improvement [18]. In another study, addressing 25 critically ill patients (either from the ICU or from hemato-oncology) [19], the authors noted low

trough concentrations and T > MIC due to increased Cl and Vd. Again these differences were only partly explained by increased Cr Cl. Conversely, drug accumulation occurred in ICU subjects with decreased renal function and therapeutic drug monitoring (TDM) was advised [19].

Since  $\beta$ -lactam TDM is not widely available, population PK models have been proposed. Moreover the model was improved in one study [20] by the inclusion of amikacin TDM and correctly predicted Vd and Cl of 4 different  $\beta$ -lactam antibiotics. In another study of population PK [21] imipenem Cl was found to be correlated with patients' demographic characteristics (age, weight and height) as well as with Cr Cl.

In our study we were able to unveil a relative decrease of the V<sub>ss2</sub> during treatment, which maybe consequence of the reversal of fluid shifts and decrease of the interstitial compartment fluid volume [22].

Changes in PK may lead either to sub-therapeutic concentrations or to drug accumulation. In a study, 25% of patients with severe sepsis or septic shock did not attained the intended target after the first dose of 1 g of meropenem; this was due to a large V<sub>ss</sub> (0.43 [Interquartile range 0.43] L/kg) [23]. Also an increase in Cl and a lower T > MIC of  $\beta$ -lactam antibiotics, may follow the increase in Cr Cl, noted in several septic critically ill patient, and contributed to treatment failure [24]. Several of these studies excluded patients with the lower Cr Cl (either measured or estimated). On the contrary, we choose to include all critically ill septic patients in order to increase the external validity. However we acknowledge that this may also help to explain why we only found one patient with augmented renal [25] or meropenem Cl.

To overcome the altered PK of critically ill patients TDM has been proposed [5]. However, currently therapeutic target concentrations are poorly defined and  $\beta$ -lactam TDM is seldom available in most hospitals. Proposed targets of  $\beta$ -lactam antibiotics ranged between 40 to 60% of T > MIC [26] but a T > MIC as high as 100% [27] or 40% T > 4\*MIC [23] has also been suggested. According to our findings, the use of TDM seems to be not usefull in an unselected population of critically ill septic patients. In fact, only one of our patients had a Cr Cl higher than normal, above 130 mL/min (Table 1). However that same patient was the only one who did not attained a T > MIC of 100%. Besides, we did not find evidence of either underdosing or drug accumulation between early and late measurements.

However we believe that this strategy may be usefull for selected patients at high risk of PK changes, particularly those with augmented renal clearance [28], although better definition of the target concentrations is probably needed.

Continuous infusion of  $\beta$ -lactam antibiotics has also been proposed to achieve an improved concentration

profile and a  $T > MIC$  of 100% [29,30]. This strategy, despite its biological plausibility, has produced disappointing results so far. Two recent randomized prospective studies both unveiled a non-significant decrease in hospital mortality with continuous infusion of  $\beta$ -lactam antibiotics, despite higher microbiological response. The first one included 60 patients treated with piperacillin/tazobactam, meropenem or ticarcillin [31]. Hospital mortality was 10% in the continuous group versus 20% in the intermittent arm ( $p = 0.47$ ). Another study included 240 patients treated with a high dose of meropenem (6 g/day), either by continuous or intermittent infusion [32]. Hospital mortality was 17.5% vs 23.3%, respectively ( $p = 0.34$ ). Similarly, a meta-analysis of another 14 prospective studies [33] and a retrospective matched case-control study of piperacillin/tazobactam [34], again failed to show a survival benefit. It should be noted that, if changes in the  $V_d$  and high MIC are not considered, with continuous infusion concentration of the antibiotic might be always under the MIC.

Overall it seems that both these strategies, continuous infusion of  $\beta$ -lactam antibiotics and TDM, are probably helpful in the presence of bacteria with a high MIC or a high inoculum or in the presence of augmented renal clearance [35], especially in the early phases of therapy [36].

This study has some limitations namely it is single center and included a relatively small number of patients. Beside we did not measure patients weight daily although we were not able to find a correlation between patients' fluid balance and  $V_d$ . Nevertheless it also had some strengths: only critically ill septic patients were included, different infection focus were studied and an evaluation of early as well as late PK parameters was performed.

In the present study we confirmed the PK adequacy of the commonly used dose of meropenem to treat an unselected population of septic critically ill patients not receiving renal replacement therapy. As a result we did not find any evidence that the generalized use of meropenem TDM would be useful or cost-effective. Identification of sub-groups of patients most likely to benefit from this practice should be performed before the general use of TDM monitoring can be recommended.

## Conclusions

In a population of septic critically ill patients meropenem PK was found to have important heterogeneity, especially  $Cl$  and  $V_{ss}$ . A decrease of  $V_{ss2}$  was noted to parallel patients' improvement in the second meropenem PK assessment. Trough levels were found to be above 2 mg/dL in almost all patients at early samples but only in half of patients in late samples.

## Abbreviations

AUC: Area under the concentration time curve;  $Cl$ : Clearance; Cr: Creatinine; ICU: Intensive Care Unit; HPLC: High performance liquid chromatography; MIC: Minimum inhibitory concentration; PK: Pharmacokinetic; SAPS: Simplified acute physiology score; SOFA: Sequential organ failure assessment;  $T > MIC$ : Antibiotic concentration time over bacteria MIC;  $t_{1/2}$ : Half-life; TDM: Therapeutic drug monitoring;  $V_{ss}$ : Volume of distribution at steady state;  $V_{ss1}$ : Volume of distribution of the central compartment at steady state;  $V_{ss2}$ : Volume of distribution of the peripheral compartment at steady state.

## Competing interest

J.G.P. has received honoraria and served as advisor of Pfizer, Astra-Zeneca, Gilead, Abbott, Wyeth-Lederle, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme P.P. has received honoraria and served as advisor of Astra Zeneca, Ely-Lilly, Gilead, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, Novartis and Pfizer. All other authors had no competing interests to declare.

## Authors' contributions

JGP conceived the study. JGP, NES and PP participated in the original design and in writing the original protocol. JGP and PP collected the samples and clinical data. NES, AM and CP developed the HPLC methodology, performed laboratory testing and pharmacokinetic modelling. All authors analysed data. JGP, NES and PP draft the manuscript. All authors have read and approved the final manuscript.

## Financial support

Unrestricted research grant from Astra-Zeneca who also supplied purified meropenem for laboratory testing. Merck, Sharp and Dohme supplied purified ertapenem for laboratory testing. The WinNonlin software was used under an academic license from Pharsight Corporation to the Faculty of Pharmacy, University of Lisbon, Lisbon, Portugal.

## Author details

<sup>1</sup>Polyvalent Intensive Care Unit, São Francisco Xavier Hospital, CHLO, Lisbon, Portugal, Estrada do Forte do Alto do Duque, Lisboa 1449-005, Portugal.

<sup>2</sup>CEDOC, Faculty of Medical Sciences, New University of Lisbon, Lisbon, Portugal, Campo dos Mártires da Pátria, 130, Lisboa 1169-056, Portugal.

<sup>3</sup>Faculty of Pharmacy, University of Lisbon, Lisbon, Portugal, Av. Prof. Gama Pinto, Lisbon 1649-003, Portugal.

Received: 16 July 2013 Accepted: 9 April 2014

Published: 14 April 2014

## References

1. Zhanel GG, Wiebe R, Dilay L, Thomson K, Rubinstein E, Hoban DJ, Noreddin AM, Karlowsky JA: **Comparative review of the carbapenems.** *Drugs* 2007, **67**:1027-1052.
2. Pea F, Viale P: **Bench-to-bedside review: appropriate antibiotic therapy in severe sepsis and septic shock—does the dose matter?** *Crit Care* 2009, **13**:214.
3. Roberts JA, Lipman J: **Antibacterial dosing in intensive care: pharmacokinetics, degree of disease and pharmacodynamics of sepsis.** *Clin Pharmacokinet* 2006, **45**:755-773.
4. Goncalves-Pereira J, Povoas P: **Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of beta-lactams.** *Crit Care* 2011, **15**:R206.
5. Sime FB, Roberts MS, Peake SL, Lipman J, Roberts JA: **Does beta-lactam pharmacokinetic variability in critically ill patients justify therapeutic drug monitoring? a systematic review.** *Ann Intensive Care* 2012, **2**:35.
6. Triginer C, Izquierdo I, Fernandez R, Rello J, Torrent J, Benito S, Net A: **Gentamicin volume of distribution in critically ill septic patients.** *Intensive Care Med* 1990, **16**:303-306.
7. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F: **A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study.** *JAMA* 1993, **270**:2957-2963.
8. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG: **The SOFA (Sepsis-related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction/failure: on behalf of the working group on sepsis-related problems of the European society of intensive care medicine.** *Intensive Care Med* 1996, **22**:707-710.



9. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR: A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987, **40**:373–383.
10. Roberts JA, Kirkpatrick CM, Roberts MS, Robertson TA, Dalley AJ, Lipman J: Meropenem dosing in critically ill patients with sepsis and without renal dysfunction: intermittent bolus versus continuous administration? Monte Carlo dosing simulations and subcutaneous tissue distribution. *J Antimicrob Chemother* 2009, **64**:142–150.
11. Jaruratanasirikul S, Sriwiriyanjan S, Punyo J: Comparison of the pharmacodynamics of meropenem in patients with ventilator-associated pneumonia following administration by 3-hour infusion or bolus injection. *Antimicrob Agents Chemother* 2005, **49**:1337–1339.
12. de Stoppelaar F, Stolk L, van Tiel F, Beysens A, van der Geest S, de Leeuw P: Meropenem pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with ventilator-associated pneumonia. *J Antimicrob Chemother* 2000, **46**:150–151.
13. Fuster-Lluch O, Geronimo-Pardo M, Peyro-Garcia R, Lizan-Garcia M: Glomerular hyperfiltration and albuminuria in critically ill patients. *Anaesth Intensive Care* 2008, **36**:674–680.
14. Baptista JP, Udy AA, Sousa E, Pimentel J, Wang L, Roberts JA, Lipman J: A comparison of estimates of glomerular filtration in critically ill patients with augmented renal clearance. *Crit Care* 2011, **15**:R139.
15. Udy AA, Baptista JP, Lim NL, Joynt GM, Jarrett P, Wockner L, Boots RJ, Lipman J: Augmented renal clearance in the ICU: results of a multicenter observational study of renal function in critically ill patients with normal plasma creatinine concentrations\*. *Crit Care Med* 2014, **42**:520–527.
16. Kitzes-Cohen R, Farin D, Piva G, De Myttenaere-Bursztein SA: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents* 2002, **19**:105–110.
17. Casu GS, Hites M, Jacobs F, Cotton F, Wolff F, Beumier M, De Backer D, Vincent JL, Taccone FS: Can changes in renal function predict variations in beta-lactam concentrations in septic patients? *Int J Antimicrob Agents* 2013, **42**:422–428.
18. Lovering AM, Vickery CJ, Watkin DS, Leaper D, McMullin CM, White LO, Reeves DS, MacGowan AP: The pharmacokinetics of meropenem in surgical patients with moderate or severe infections. *J Antimicrob Chemother* 1995, **36**:165–172.
19. Binder L, Schworer H, Hoppe S, Streit F, Neumann S, Beckmann A, Wachter R, Oellerich M, Watson PD: Pharmacokinetics of meropenem in critically ill patients with severe infections. *Ther Drug Monit* 2013, **35**:63–70.
20. Delattre IK, Musuamba FT, Verbeeck RK, Dugernier T, Spapen H, Laterre PF, Wittebole X, Cumps J, Taccone FS, Vincent JL, Jacobs F, Wallemacq PE: Empirical models for dosage optimization of four beta-lactams in critically ill septic patients based on therapeutic drug monitoring of amikacin. *Clin Biochem* 2010, **43**:589–598.
21. Sakka SG, Glauner AK, Bulitta JB, Kinzig-Schippers M, Pfister W, Drusano GL, Sorgel F: Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of continuous versus short-term infusion of imipenem-cilastatin in critically ill patients in a randomized, controlled trial. *Antimicrob Agents Chemother* 2007, **51**:3304–3310.
22. Nduka OO, Parrillo JE: The pathophysiology of septic shock. *Crit Care Clin* 2009, **25**:677–702. vii.
23. Taccone FS, Laterre PF, Dugernier T, Spapen H, Delattre I, Wittebole X, De Backer D, Layeux B, Wallemacq P, Vincent JL, Jacobs F: Insufficient beta-lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock. *Crit Care* 2010, **14**:R126.
24. Lipman J, Wallis SC, Boots RJ: Cefepime versus ceftazidime: the importance of creatinine clearance. *Anesth Analg* 2003, **97**:1149–1154.
25. Carlier M, De Waele JJ: Identifying patients at risk for augmented renal clearance in the ICU - limitations and challenges. *Crit Care* 2013, **17**:130.
26. Andes D, Anon J, Jacobs MR, Craig WA: Application of pharmacokinetics and pharmacodynamics to antimicrobial therapy of respiratory tract infections. *Clin Lab Med* 2004, **24**:477–502.
27. McKinnon PS, Paladino JA, Schentag JJ: Evaluation of area under the inhibitory curve (AUC) and time above the minimum inhibitory concentration (T > MIC) as predictors of outcome for cefepime and ceftazidime in serious bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents* 2008, **31**:345–351.
28. Hayashi Y, Lipman J, Udy AA, Ng M, McWhinney B, Ungerer J, Lust K, Roberts JA: Beta-Lactam therapeutic drug monitoring in the critically ill: optimising drug exposure in patients with fluctuating renal function and hypoalbuminaemia. *Int J Antimicrob Agents* 2012, **41**:162–166.
29. Nicolau DP: Pharmacodynamic optimization of beta-lactams in the patient care setting. *Crit Care* 2008, **12**(4):S2.
30. Kasiakou SK, Sermaides GJ, Michalopoulos A, Soteriades ES, Falagas ME: Continuous versus intermittent intravenous administration of antibiotics: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2005, **5**:581–589.
31. Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, Webb SA, Bellomo R, Gomersall C, Shirwadkar C, Eastwood GM, Myburgh J, Paterson DL, Lipman J: Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe sepsis: a multicenter double-blind, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2012, **56**:236–244.
32. Chytra I, Stepan M, Benes J, Pelnar P, Zidkova A, Bergerova T, Pradi R, Kasal E: Clinical and microbiological efficacy of continuous versus intermittent application of meropenem in critically ill patients: a randomized open-label controlled trial. *Crit Care* 2012, **16**:R113.
33. Roberts JA, Webb S, Paterson D, Ho KM, Lipman J: A systematic review on clinical benefits of continuous administration of beta-lactam antibiotics. *Crit Care Med* 2009, **37**:2071–2078.
34. Goncalves-Pereira J, Oliveira BS, Janeiro S, Estilista J, Monteiro C, Salgueiro A, Vieira A, Gouveia J, Paulino C, Bento L, Povoa P: Continuous infusion of piperacillin/tazobactam in septic critically ill patients—a multicenter propensity matched analysis. *PLoS One* 2012, **7**:e49845.
35. Carlier M, Carrette S, Roberts JA, Stove V, Verstraete AG, Hoste E, Decruyenaere J, Depuydt P, Lipman J, Wallis SC, De Weale JJ: Meropenem and piperacillin/tazobactam prescribing in critically ill patients: does augmented renal clearance affect pharmacokinetic/pharmacodynamic target attainment when extended infusions are used? *Crit Care* 2013, **17**:R84.
36. Goncalves-Pereira J, Paiva JA: Dose modulation: a new concept of antibiotic therapy in the critically ill patient? *J Crit Care* 2013, **28**:341–346.

doi:10.1186/2050-6511-15-21

**Cite this article as:** Goncalves-Pereira et al.: Assessment of pharmacokinetic changes of meropenem during therapy in septic critically ill patients. *BMC Pharmacology and Toxicology* 2014 **15**:21.

**Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:**

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at  
[www.biomedcentral.com/submit](http://www.biomedcentral.com/submit)





## Dose modulation: A new concept of antibiotic therapy in the critically ill patient? ☆☆☆★

Joao Goncalves-Pereira MD<sup>a,\*</sup>, José-Artur Paiva MD, PhD<sup>b</sup>

<sup>a</sup>*Polyvalent Intensive Care Unit, São Francisco Xavier Hospital, CHLO, Estrada do Forte do Alto do Duque, 1449–005 Lisboa, Portugal*

<sup>b</sup>*Emergency and Intensive Care Department, Centro Hospitalar São João, Medical School, University of Porto, Porto, Portugal*

### Keywords:

Antibiotics;  
Pharmacokinetics;  
Dose;  
Modulation;  
Intensive care unit

**Abstract** Considerable evidence has shown that adequate antibiotic therapy is of utmost importance in the critically ill septic patient. However, antibiotic concentration may be insufficient early in infection course. We propose the concept of dose modulation, meaning front-line variability of antibiotic dose, according to patient and microorganism characteristics, followed by its reduction after clinical response and patient recovery. Therefore, dose modulation means concentrating the largest weight of antibiotics at the front-end, when the microbial load is higher and the pharmacokinetic changes poses the highest risk of underdosing and nibbling off antibiotic dose, when the sepsis syndrome is improving, guided by pharmacokinetic and pharmacodynamic data.

© 2012 Elsevier Inc. All rights reserved.

### 1. Adequate antibiotic therapy: drug but also dose selection

The accumulation of evidence that both front-line antibiotic inappropriateness and late appropriateness had significant impact on the outcome of infections in severe sepsis and septic shock patients led to the concept of

antibiotic de-escalation, meaning that a large-spectrum antibiotic regimen should immediately be started front-line to assure coverage of the pathogen and clinical success. Combination antibiotic therapy has also been proposed in order to enlarge antibacterial spectrum and it may improve patient outcomes, especially in septic shock patients [1]. In parallel, antibiotic streamlining should be done as soon as there is evidence of clinical response and microbiological results are available, to reduce antibiotic pressure and avoid the emergence of antimicrobial resistance [2]. This has been shown to be safe in critically ill patients [3].

Several authors also pointed out that not only should antibiotic therapy be appropriate and early but also antibiotic dose should be maximized to ensure adequate bactericidal concentration as soon as possible [4,5].

However, the concept of dose maximization is ill-defined and, in our opinion, did not translate into the clinical arena.

☆ Funding: None.

☆☆ Competing interests: None declared.

★ Authors' Contributions: JG-P and J-AP both search literature, developed the concept, analyzed, data and wrote the manuscript.

\* Corresponding author. Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente, Hospital de São Francisco Xavier, Centro Hospitalar Lisboa Ocidental, Estrada do Forte do Alto do Duque, 1449–005 Lisboa, Portugal. Tel.: +351 21 043 1104/5; fax: +351 21 043 1301.

E-mail addresses: joaogpster@gmail.com (J. Goncalves-Pereira), jarturpaiva@gmail.com (J.-A. Paiva).

0883-9441/\$ – see front matter © 2012 Elsevier Inc. All rights reserved.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2012.11.018>

# ARTICLE IN PRESS

2

J. Gonçalves-Pereira, J.-A. Paiva

In fact, in daily unit rounds, antibiotic selection is very often discussed, but antibiotic dose selection is rarely the matter of debate. Antibiotics are usually prescribed in a traditional pattern, using the usual dose: in the empirical setting, taking only into account the existence or not of renal or liver dysfunction, and as directed therapy, only considering the susceptibility pattern of the microorganism. Moreover, dose is usually maintained throughout treatment course, although significant pharmacokinetics (PK) changes occur from the resuscitation to the recovery phase of the severe sepsis/septic shock patient.

Dose is a very important concept and we think that dose decision is also key to success, as antibiotic efficacy is mainly dependent on bacteria exposure to the antibiotic at the infection site.

## 2. Antibiotic underdosing is frequent in the critically ill patient

Correct dosing implies achieving adequate pharmacodynamic (PD) targets as soon as possible, according to the antibiotic killing characteristics. This is mainly dependent on antibiotic dosing and PK. Dosing in critically ill patients is especially challenging due to the increased volume of distribution (Vd), secondary to volume resuscitation, capillary leak and decreased concentration of serum proteins. Also the increased renal and hepatic clearance (Cl) sometimes noted in patients without organ failure may further decrease drug concentration and half-life [5,6].

These PK changes are quite common in the critically ill population, namely the increase in the Vd [7,8], even in the presence of organ failure [9,10]. In addition, increase in the creatinine (Cr) Cl has been shown to be present in a large number of patients and it seems to be impossible to extrapolate it from commonly used formulas [11]. This increase in Cr Cl is more common in young post-trauma patients, although age is not by itself predictive of a higher Cr Cl [12].

Several commonly used therapeutic procedures in critically ill patients are also associated with PK changes and fluid shifts, namely surgical interventions, invasive ventilation, transfusions, the performance of fluid challenges, renal replacement therapy and vasopressors. Therefore antibiotic concentration variability is to be expected in a large number of critically ill patients [5]. In these populations, therapeutic drug monitoring is especially advisable and dose adjustment to the specific patient should always be considered [4].

In critically ill septic patients conventional dosing has been shown to provide inadequate concentrations of  $\beta$ -lactams [13], vancomycin [14], and aminoglycosides [9], implying the need for higher than traditionally recommended doses even in patients with organ failure (Table 1). This is especially important in the beginning of antibiotic therapy, as the drug concentration after the initial loading dose is only dependent

**Table 1** Proposed doses of antibiotics in the early and late phase of severe sepsis

Antibiotic	Early dose	Adjusted dose
Piperacillin/tazobactam	16/2g q6h (CI)	4/0.5g q8h
Cefotaxime	2g q6h (CI)	1g q8h
Ceftazidime	2g q8h (CI)	1g q8h
Cefepime	2g q8h (CI)	2g q12h
Imipenem	1g q8h (over 3h)	500mg q6h
Meropenem	1g q6h (over 3h)	1g q8h
Gentamycin	9mg/kg q24h	5mg/kg q24h
Tobramycin	9mg/kg q24h	5mg/kg q24h
Ciprofloxacin	600mg q12h	400mg q12h
Levofloxacin	500mg q8h	750mg q24h

Adapted from Ref. [4]. These doses are only intended for patients without renal failure.

CI, continuous infusion.

on the drug Vd and the dose itself [9,10]. Therefore, failure to acknowledge these PK changes in the critically ill population may lead to sub-therapeutic antibiotic concentrations [10]. In fact this increase in Vd has been shown to be independent of age, renal failure or sepsis severity [9,13].

The dose and schedule of maintenance doses should be decided on the basis of the intended target concentrations and CI [10] and should also be increased in patients with a high Cr Cl. It should be noted that commonly used formulas may easily fail to unveil an increased Cr Cl, and therefore, direct measurement is recommended [11].

In a critically ill population (N = 52) treated with  $\beta$ -lactam antibiotics, the authors noted that 42% had trough concentration below the bacteria minimal inhibitory concentration (MIC) despite their intended therapeutic target of time above minimal inhibitory concentration ( $T > MIC$ ) of 100%. Besides, 72% of patients had even lower  $T > MIC$  when their Cr Cl was above 130 mL/min [15]. The same was noted in a larger population, mostly receiving  $\beta$ -lactam antibiotics by continuous infusion, in which roughly half of the patients had a steady-state concentration below the intended target of four times the MIC [16].

Dose adaptation may be useful not only due to patient characteristics but also due to microorganism idiosyncrasies. High antibiotic doses may be necessary for the treatment of infections associated with a high bacterial load or inoculum, namely, some of those presenting as severe septic shock (eg, peritonitis). In fact, at least in vitro, some sensitive bacteria show an inoculum effect, meaning a diminished susceptibility or even resistance to an antibiotic as the size of the inoculum increases [17,18]. This inoculum effect, if present in vivo, may lead to therapeutic failure, reinforcing the need for a higher antibiotic dosage in the critically ill. There is some evidence that both C-reactive protein [19] and procalcitonin [20] correlate with the bacterial load and may be used to identify those patients with high bacterial inoculum.

Ideally, individualized dosing strategies should account for the altered PK and pathogen susceptibility in each patient.

## ARTICLE IN PRESS

### Dose modulation: A new concept of antibiotic therapy?

3

However, individual PK variability poses great difficulties to the achievement of that goal. Therapeutic drug monitoring [16] and population PK [8,21] has been proposed to accomplish it. Nevertheless, the clinical efficacy of these strategies to achieve adequate concentrations and decrease infection mortality has never been properly evaluated.

Furthermore, in critically ill patients, the classic antibiotic PD targets can prove to be sub-optimal. McKinnon et al. [22], evaluating ceftazidime and cefepime PD, showed that a larger  $T > MIC$ , as high as 100%, was necessary to achieve clinical cure and bacteriologic eradication. Similar findings were noted in a population with febrile neutropenia [23]: the  $T > MIC$  of responders was 83%, whereas non-responders had a  $T > MIC$  of only 59%. In addition, optimal antibacterial activity of concentration dependant antibiotics was only achieved when its maximum concentration was very high, 8 to 12 times greater than MIC [24,25], and these are seldom easily achieved, especially when using conventional dosing [7]. Continuous infusion of  $\beta$ -lactam antibiotics has been proposed to help achieving those therapeutic targets. Despite the PK benefits with this strategy, studies have repeatedly failed to show a mortality benefit [26].

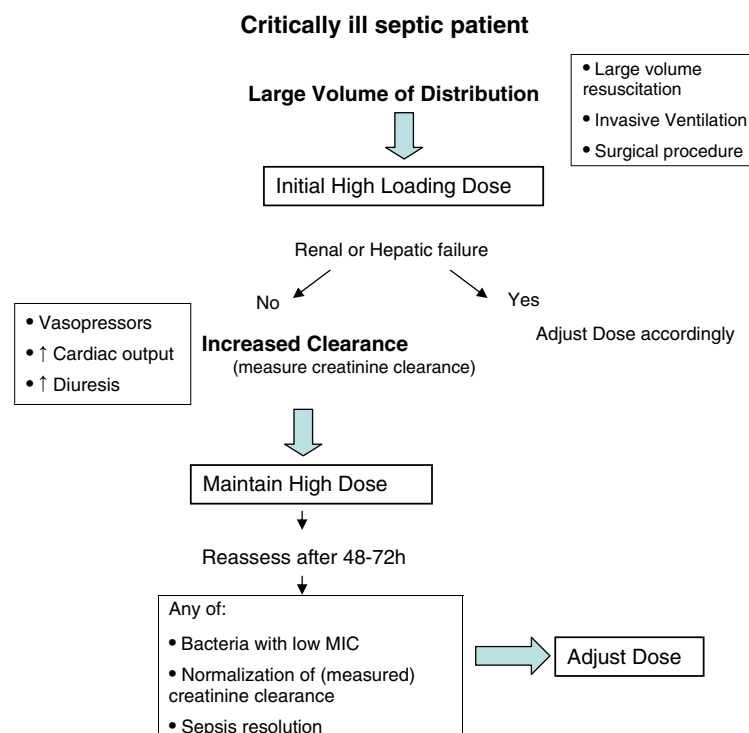
High antibiotic concentrations and adequate therapeutic targets may be especially important early in infection course, especially in patients with septic shock, with increased Vd and renal hyperfiltration (Fig. 1). Furthermore, these high

antibiotic doses may also be essential to overcome the impact of high bacteria MICs.

In an interventional study, pharmacodynamic modeling was used to empirically treat hospital acquired pneumonia in critically ill patients with a high risk of antibiotic resistant *Pseudomonas aeruginosa* [27]. With a 3-hour infusion regimen of either cefepime or meropenem at very high doses (2 g every 8 hours) mortality decreased from 21.6% to 8.5% ( $P = .029$ ) compared with a historical control. Antibiotic and/or dose de-escalation was possible in 66.2%, according to microbiological results.

### 3. Sustained high antibiotic doses may be deleterious

When the critically ill septic patient responds to the antibiotic therapy, the described hemodynamic changes tend to progressively normalize. Accordingly, the PK changes, especially the increased Vd, will probably also slowly return to normal and the antibiotic dose needed to maintain adequate serum levels will become lower. This has already been shown for aminoglycosides [28]. Besides, antibiotic accumulation can easily occur in the patient who develops organ failure [29], and failure to reduce dosage can be associated with accumulation and toxicity.



**Fig. 1** Proposed approach to antibiotic dosing. Initial loading dose should account for the large volume of distribution. A high antibiotic dose should be maintained during the first 48 to 72 hours if there is any suspicion of increased clearance and no organ failure. Finally, dose adjustment should be performed whenever bacteria with a low MIC are isolated, creatinine clearance normalizes, or there is sepsis resolution.

Therapeutic drug monitoring has been shown to facilitate the achievement of adequate target antibiotic concentration [30] and also to avoid overexposure. Unfortunately, in clinical practice, this is only largely available for vancomycin and aminoglycosides, although  $\beta$ -lactam concentration monitoring data is increasing and seems to be also useful [16]. Nevertheless the ideal therapeutic targets for most antibiotics are largely unknown, as we have already discussed.

There is evidence from  $\beta$ -lactam antibiotics PK studies, that both underdosing and toxic accumulation are common in the clinical setting [31]. Aubert et al studied 92 patients receiving ceftazidime: low concentrations were found in 36.9% whilst potentially toxic levels were unveiled in 27.2% [32]. In another cohort of 21 patients receiving cefepime [33], large variability of trough concentration was noted. Furthermore, 2 patients presented very high toxic levels. Despite the fact that both had toxic neurologic manifestations, these were only attributed to an antibiotic adverse reaction after the serum levels were reported to the physicians in charge. In fact, antibiotic accumulation and toxicity are often underdiagnosed [34], especially when they are associated with antibiotics not routinely monitored in clinical practice. Similarly, in a cohort of febrile neutropenia patients without renal failure (Cr Cl higher than 50 mL/min), high cefepime plasma concentrations and neurological toxicity was noted in 6 of 30 patients, a median of 4 days after starting therapy [35]. High vancomycin trough serum concentration may also be associated with nephrotoxicity and aggressive dosing is nowadays recommended [36] for difficult-to-treat infections, although there are scarce data to support this approach.

Moreover, antibiotics may interfere with mitochondria function or recovery in patients with severe sepsis or septic shock [37,38]. This is even more common in patients experiencing declining renal or hepatic function [37].

In the responding patient, due to antibiotic efficacy and to source control, bacterial load necessarily decreases. Furthermore, when the causing agent with a low MIC is identified, the intended concentration targets may be reduced, as these concentration targets are usually defined to the “worst case scenario,” to achieve coverage of the least sensitive bacteria, usually *P. aeruginosa* [13,27,31]. Therefore, maintenance of the initial or even of the recommended, conventional dosing is often unneeded (Fig. 1).

In fact, a target concentration of 20 mg/L of gentamicin was found adequate to treat critically ill patients. This concentration was based on the *Pseudomonas* spp MIC of 2 mg/L and an intended peak/MIC ratio of 10 [39]. Consequently if a lower MIC was found less antibiotic would also provide adequate Peak/MIC ratio. The same was true for vancomycin. Dose efficacy was linked to an antibiotic area under the concentration time curve/MIC of at least 400 [40]. Consequently dose could be safely reduced for the treatment of more sensitive bacteria, with lower MIC. In addition, lower doses of  $\beta$ -lactams can easily provide the adequate  $T > MIC$  in the presence of lower MIC [41].

#### 4. Dose modulation: a broader and innovative view of de-escalation

Antibiotic de-escalation, that is, the adequation of the antibiotic spectrum to the isolated microorganisms, has been shown to be safe and largely feasible in patients with a good response to the initial antibiotic therapy. The same helps to decrease antibiotic exposure and is an accepted policy to reduce the induction and emergence of resistance [42].

Accordingly dose modulation is a strategy that combines the front-line use of a variable, larger than conventional, antibiotic dose, selected on the basis of PK and infection characteristics, followed, a few days later, by dose reduction to diminish unnecessary antibiotic exposure. In fact, in patients responding to therapy and recovering from the infection, there is commonly hemodynamic improvement [43], with weaning of vasopressors, negative fluid balance, and normalization of cardiac, renal, and hepatic function, which will also lead to progressive antibiotic PK normalization. Therefore, after hemodynamic recovery, if the patient is stable and there is evidence of clinical response, it is probably safe to reduce the antibiotic dose to reduce the risk of antibiotic toxicity.

Besides, when a low MIC is found, lower than conventional antibiotic concentrations can easily attain the PD targets needed to treat the infection and, therefore, dose modulation is also desirable. Consequently, microbiological information including MIC is most useful in the intensive care unit setting.

Dose reduction is actually usually performed in clinical practice, in the form of oral switch, often used to discharge infected patients who can complete their treatment in ambulatory and this has been shown to be safe.

#### 5. Selection of resistance

A criticism to this strategy may be its possible association with the risk of promoting resistance when the lower antibiotic doses are used. In fact, in a study addressing *P. aeruginosa* ability to acquire resistance in vivo, the authors were able to show, in patients who had a second infection caused by this microorganism, that the late isolates almost always had substantially higher MICs to the previously used antibiotics [44].

Selection of resistance to antibiotics appears to be strongly associated with suboptimal antimicrobial exposure, that may be prevented by the achievement of adequate PK/PD parameters [45]. On the contrary, resistance induction seems to be related to high bacteria inoculum and sub-optimal antibiotic exposure. In an in vitro study a very high fluoroquinolone trough concentration was necessary to avoid the derepression of resistant clones, meaning the proliferation of bacterial mutants with the highest MIC, when a large inoculum was used [46]. However, resistance only became



## ARTICLE IN PRESS

### Dose modulation: A new concept of antibiotic therapy?

5

significant after at least three days of this sub-optimal antibiotic exposure [47].

Similarly a sub-optimum meropenem exposure to *P. aeruginosa* was associated with a mutant subpopulation derepression, even with a  $T > MIC$  of 100%. Inhibition could only be achieved, at least in vitro, by a ratio of meropenem trough concentration to MIC of 6.2 (or adding tobramycin). Again, this was only noted after 3 days of antibiotic therapy [48].

There is some evidence that duration of antibiotic therapy may safely be reduced in VAP [49,50] as well as in blood stream infections [51] to no longer than 8 days. We speculate that concentrating the largest weight of antibiotics at the front-end, to ensure more rapid bacterial killing may help to further decrease the duration of antibiotic therapy, although studies in critically ill patients addressing this issue are needed.

In stable patients with a satisfactory immune system, after an adequate source control and clinical improvement, antibiotic dose should probably be reduced, guided by therapeutic drug monitoring, the bacteria MIC and the evolution of patient PK. This strategy is due to occur mainly during the last few days of therapy and consequently no deleterious impact in terms of emergence of resistance should be noted. Accordingly, reducing the length of exposure and modulating the dose of antibiotics seems to be safe and will possibly improve efficacy.

We acknowledge the need to appropriately test this strategy. We think that both animal models and clinical trials may be designed to test the use of higher initial antibiotic doses and modulation of antibiotic dosing after clinical stabilization (namely, weaning of vasopressors and spontaneous negative fluid balance), all according to bacteria MIC and PK parameters.

## 6. Conclusion

In conclusion, we propose the concept of dose-modulation, that globally means concentrating the largest weight of antibiotics at the front-end, when the microbial load is necessarily higher, the infection is not under control and patient Vd and Cl are above normal and nibbling off antibiotic dose after the first days, when there are signs of clinical response and the sepsis syndrome is improving. In the critically ill septic patient the concept of front-line antibiotic dose variability, according not only to patient characteristics as Vd, Cr Cl, and albumin concentration but also microorganism idiosyncrasies, namely its MIC and presumed bacterial load, should be used. Selection of the antibiotic is not enough; one has to decide its dose. Therefore dose modulation strategy may, on one hand, avoid initial front-line antibiotic underdosing, potentially improving antibiotic effectiveness and decreasing the induction of multi-drug-resistant microorganisms and, on the other hand, promote biosafety, decreasing antibiotic exposure time and avoiding overexposure and toxicity.

## References

- [1] Kumar A, Safdar N, Kethireddy S, et al. A survival benefit of combination antibiotic therapy for serious infections associated with sepsis and septic shock is contingent only on the risk of death: a meta-analytic/meta-regression study. *Crit Care Med* 2010;38:1651-64.
- [2] Sandiumenge A, Diaz E, Bodi M, et al. Therapy of ventilator-associated pneumonia. A patient-based approach based on the ten rules of "The Tarragona Strategy". *Intensive Care Med* 2003;29:876-83.
- [3] Eachempati SR, Hydo LJ, Shou J, et al. Does de-escalation of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia affect the likelihood of recurrent pneumonia or mortality in critically ill surgical patients? *J Trauma* 2009;66:1343-8.
- [4] Pea F, Viale P. Bench-to-bedside review: appropriate antibiotic therapy in severe sepsis and septic shock—does the dose matter? *Crit Care* 2009;13:214.
- [5] Roberts JA, Lipman J. Antibacterial dosing in intensive care: pharmacokinetics, degree of disease and pharmacodynamics of sepsis. *Clin Pharmacokinet* 2006;45:755-73.
- [6] Lipman J, Wallis SC, Boots RJ. Cefepime versus cefpirome: the importance of creatinine clearance. *Anesth Analg* 2003;97:1149-54.
- [7] Rea RS, Capitano B, Bies R, et al. Suboptimal aminoglycoside dosing in critically ill patients. *Ther Drug Monit* 2008;30:674-81.
- [8] Roberts JA, Taccone FS, Udy AA, et al. Vancomycin dosing in critically ill patients: robust methods for improved continuous-infusion regimens. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55:2704-9.
- [9] Goncalves-Pereira J, Martins A, Povoia P. Pharmacokinetics of gentamicin in critically ill patients: pilot study evaluating the first dose. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:1258-63.
- [10] Uldemolins M, Roberts JA, Lipman J, et al. Antibiotic dosing in multiple organ dysfunction syndrome. *Chest* 2011;139:1210-20.
- [11] Baptista JP, Udy AA, Sousa E, et al. A comparison of estimates of glomerular filtration in critically ill patients with augmented renal clearance. *Crit Care* 2011;15:R139.
- [12] Belzberg H, Zhu J, Cornwell 3rd EE, et al. Imipenem levels are not predictable in the critically ill patient. *J Trauma* 2004;56:111-7.
- [13] Taccone FS, Laterre PF, Dugernier T, et al. Insufficient beta-lactam concentrations in the early phase of severe sepsis and septic shock. *Crit Care* 2010;14:R126.
- [14] Baptista JP, Sousa E, Martins PJ, et al. Augmented renal clearance in septic patients and implications for vancomycin optimisation. *Int J Antimicrob Agents* 2012;39:420-3.
- [15] Udy AA, Varghese JM, Altukroni M, et al. Sub-therapeutic initial beta-lactam concentrations in select critically ill patients: association between augmented renal clearance and low trough drug concentrations. *Chest* 2012;142:30-9.
- [16] Roberts JA, Uldemolins M, Roberts MS, et al. Therapeutic drug monitoring of beta-lactams in critically ill patients: proof of concept. *Int J Antimicrob Agents* 2010;36:332-9.
- [17] Thomson KS, Moland ES. Cefepime, piperacillin-tazobactam, and the inoculum effect in tests with extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:3548-54.
- [18] Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, et al. Antibiotic therapy for *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of production of extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Infect Dis* 2004;39:31-7.
- [19] Lisboa T, Seligman R, Diaz E, et al. C-reactive protein correlates with bacterial load and appropriate antibiotic therapy in suspected ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2008;36:166-71.
- [20] Novotny AR, Emmanuel K, Hueser N, et al. Procalcitonin ratio indicates successful surgical treatment of abdominal sepsis. *Surgery* 2009;145:20-6.
- [21] Nicasio AM, Ariano RE, Zelenitsky SA, et al. Population pharmacokinetics of high-dose, prolonged-infusion cefepime in adult critically

# ARTICLE IN PRESS

6

J. Goncalves-Pereira, J.-A. Paiva

- ill patients with ventilator-associated pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:1476-81.
- [22] McKinnon PS, Paladino JA, Schentag JJ. Evaluation of area under the inhibitory curve (AUC) and time above the minimum inhibitory concentration ( $T > MIC$ ) as predictors of outcome for cefepime and ceftazidime in serious bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 31:345-51.
- [23] Ariano RE, Nyhlen A, Donnelly JP, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in febrile neutropenic patients with bacteremia. *Ann Pharmacother* 2005;39:32-8.
- [24] Taccone FS, Laterre PF, Spapen H, et al. Revisiting the loading dose of amikacin for patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care* 2010;14:R53.
- [25] Layeux B, Taccone FS, Fagnoul D, et al. Amikacin monotherapy for sepsis caused by panresistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:4939-41.
- [26] Hafiz AA, Staatz CE, Kirkpatrick CM, et al. Continuous infusion vs. bolus dosing: implications for beta-lactam antibiotics. *Minerva Anesthesiol* 2012;78:94-104.
- [27] Nicasio AM, Eagye KJ, Nicolau DP, et al. Pharmacodynamic-based clinical pathway for empiric antibiotic choice in patients with ventilator-associated pneumonia. *J Crit Care* 2010;25:69-77.
- [28] Triginer C, Izquierdo I, Fernandez R, et al. Gentamicin volume of distribution in critically ill septic patients. *Intensive Care Med* 1990; 16:303-6.
- [29] Heinemeyer G, Link J, Weber W, et al. Clearance of ceftriaxone in critical care patients with acute renal failure. *Intensive Care Med* 1990; 16:448-53.
- [30] Pea F, Bertolissi M, Di Silvestre A, et al. TDM coupled with Bayesian forecasting should be considered an invaluable tool for optimizing vancomycin daily exposure in unstable critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents* 2002;20:326-32.
- [31] Goncalves-Pereira J, Pova P. Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of beta-lactams. *Crit Care* 2011;15:R206.
- [32] Aubert G, Carricajo A, Coudrot M, et al. Prospective determination of serum ceftazidime concentrations in intensive care units. *Ther Drug Monit* 2010;32:517-9.
- [33] Chapuis TM, Giannoni E, Majcherczyk PA, et al. Prospective monitoring of cefepime in intensive care unit adult patients. *Crit Care* 2010;14:R51.
- [34] Chatellier D, Jourdain M, Mangalaboyi J, et al. Cefepime-induced neurotoxicity: an underestimated complication of antibiotherapy in patients with acute renal failure. *Intensive Care Med* 2002;28:214-7.
- [35] Lamoth F, Buclin T, Pascual A, et al. High cefepime plasma concentrations and neurological toxicity in febrile neutropenic patients with mild impairment of renal function. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:4360-7.
- [36] Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm* 2009;66:82-98.
- [37] Singer M, Glynn P. Treating critical illness: the importance of first doing no harm. *PLoS Med* 2005;2:e167.
- [38] Soriano A, Miro O, Mensa J. Mitochondrial toxicity associated with linezolid. *N Engl J Med* 2005;353:2305-6.
- [39] Nicolau DP, Freeman CD, Belliveau PP, et al. Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:650-5.
- [40] Moise-Broder PA, Forrest A, Birmingham MC, et al. Pharmacodynamics of vancomycin and other antimicrobials in patients with *Staphylococcus aureus* lower respiratory tract infections. *Clin Pharmacokinet* 2004;43:925-42.
- [41] Jeurissen A, Rutsaert R. beta-Lactam antibiotics in continuous infusion in critically ill patients. *Crit Care* 2006;14:446.
- [42] Niederman MS. De-escalation therapy in ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Crit Care* 2006;12:452-7.
- [43] Court O, Kumar A, Parrillo JE. Clinical review: myocardial depression in sepsis and septic shock. *Crit Care* 2002;6:500-8.
- [44] Riou M, Carbone S, Avrain L, et al. In vivo development of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from the lower respiratory tract of Intensive Care Unit patients with nosocomial pneumonia and receiving antipseudomonal therapy. *Int J Antimicrob Agents* 2010;36:513-22.
- [45] Burgess DS. Pharmacodynamic principles of antimicrobial therapy in the prevention of resistance. *Chest* 1999;115:19S-23S.
- [46] Tam VH, Louie A, Fritsche TR, et al. Impact of drug-exposure intensity and duration of therapy on the emergence of *Staphylococcus aureus* resistance to a quinolone antimicrobial. *J Infect Dis* 2007;195:1818-27.
- [47] Drusano GL, Liu W, Brown DL, et al. Impact of short-course quinolone therapy on susceptible and resistant populations of *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis* 2009;199:219-26.
- [48] Tam VH, Schilling AN, Neshat S, et al. Optimization of meropenem minimum concentration/MIC ratio to suppress in vitro resistance of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49: 4920-7.
- [49] Micek ST, Ward S, Fraser VJ, et al. A randomized controlled trial of an antibiotic discontinuation policy for clinically suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2004;125:1791-9.
- [50] Chastre J, Wolff M, Fagon JY, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 2003;290:2588-98.
- [51] Havey TC, Fowler RA, Daneman N. Duration of antibiotic therapy for bacteremia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2011;15: R267.

## Glossary

AUC: Area under the concentration time curve  
 Cl: Drug clearance  
 Cr Cl: Creatinine clearance  
 MIC: Minimum inhibitory concentration  
 PD: Pharmacodynamics  
 PK: Pharmacokinetics  
 $T > MIC$ : Antibiotic concentration time over bacteria MIC  
 VAP: Ventilator-associated pneumonia  
 Vd: Volume of distribution

## Capítulo 8 - Resistências aos antibacterianos

### Resumo

*As resistências aos antibióticos são um problema crescente que complica a abordagem da infeção. As resistências podem ser constitutivas, em que as bactérias não expressam o alvo dos antibióticos, ou induzidas em que, através de diferentes mecanismos as bactérias são capazes de ultrapassar o efeito biológico do antibiótico. Neste capítulo são discutidas as resistências às diferentes classes de antibióticos in vivo, os seus mecanismos e o papel dos antibióticos, em particular a seleção de mutantes resistentes. São apresentadas estratégias de terapêutica antibiótica destinadas que podem contribuir para a sua diminuição, em particular a stewardship de antibióticos.*

### 1. Contributos da PK

As resistências aos antibióticos são anteriores à própria introdução destes fármacos<sup>1</sup>, ocorrendo em bactérias congeladas há centenas de anos. Estes mecanismos de resistência permitiam às bactérias sobreviver na presença de produtos produzidos por outros microrganismos, os quais seriam habitualmente tóxicos. Em contrapartida, aumentavam o consumo de energia e nutrientes, o que era uma desvantagem competitiva. Alguns microrganismos produziam eles próprios estes produtos tóxicos e as macromoléculas responsáveis pela resistência aos mesmos, vantagem competitiva por diminuir a competição e aumentar o acesso aos nutrientes.

Na atualidade confirma-se quer experimentalmente quer por estudos epidemiológicos que o factor mais importante associado ao crescimento das resistências é o próprio uso e exposição aos antibióticos<sup>2,3</sup>. Nos locais em que a sua taxa de utilização é muito elevada a percentagem de isolamento de bactérias intrinsecamente resistentes (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*) é muito alta e diminui de forma progressiva a sensibilidade de espécies bacterianas habitualmente multissensíveis. A redução do consumo de antibióticos ajuda a diminuir a prevalência destes microrganismos resistentes, embora de forma significativamente mais lenta<sup>4</sup>. Agravando este problema, muitas das políticas de antibióticos destinadas a combater as resistências, têm-se limitado a substituir o padrão de prescrição<sup>5</sup>, não promovendo a redução total do seu consumo. Se nos primeiros anos da era antibiótica este fenómeno foi contrabalançado pelo aparecimento de novas classes antibióticas, ultimamente o crescimento das resistências ultrapassa de forma evidente a capacidade de resposta da indústria farmacêutica.



Com o crescimento das resistências aos antibióticos, verifica-se uma tendência à utilização empírica de antibióticos de largo espectro de atividade, mais caros, por vezes mais tóxicos e, eventualmente, menos eficazes<sup>6,7</sup>.

## **2. Resistências aos antibióticos**

Existe resistência clínica aos antibióticos quando há ausência de atividade bactericida apesar de haver exposição adequada do antibiótico à bactéria, em tempo e concentração. Do ponto de vista prático, esta resistência é determinada *in vitro* pela CIM (a qual é comparada com o limiar de sensibilidade definido para a Europa pelo EUCAST). A CIM é definida como a concentração mínima capaz de inibir o crescimento bacteriano *in vitro* durante 24h.

Esta metodologia, embora prática e generalizada, tem algumas limitações nomeadamente

- A) Não entra em linha de conta com as concentrações de antibióticos efetivamente atingidas nos tecidos infectados<sup>8,9</sup>, particularmente dos doentes em estado crítico<sup>10</sup>;
- B) Não considera a atividade intracelular dos antibióticos (quando estão em causa microrganismos intracelulares)<sup>11</sup>;
- C) Não considera a atividade antibiótica de eventuais metabolitos activos<sup>12</sup>;
- D) Não considera a variabilidade inter-individual da PK<sup>13</sup>;
- E) Não considera o efeito de inóculo<sup>14</sup>;
- F) Não reconhece a possibilidade de existência de sub-populações bacterianas com CIM mais elevada.

## **3. Mecanismos de resistência**

Os antibióticos interferem com o metabolismo normal da bactéria, impedindo o seu desenvolvimento e replicação, causando a sua morte.

As bactérias podem ser resistentes à ação bactericida, quer de forma intrínseca (por ausência do alvo do antibiótico) quer de forma adquirida (por alteração do alvo, inativação enzimática do antibiótico ou diminuição da permeabilidade ao mesmo<sup>15</sup>).

A alteração estrutural do alvo do antibiótico confere resistência à bactéria, quer pela alteração da afinidade a essa molécula quer por alteração da função dessa estrutura (função essa que passa a ser assegurada por outro mecanismo, para manter a viabilidade da bactéria). Por exemplo, a resistência à vancomicina é mediada pelo gene *vanA*, responsável pela síntese dum precursor de membrana similar à molécula ativa, o qual fixa os glicopéptidos mas cuja inativação não tem consequências metabólicas para a bactéria<sup>16</sup>.

Este tipo de mutação pode ser limitado pela própria importância vital que o alvo do antibiótico tem para o metabolismo bacteriano, em que uma mutação pode tornar a bactéria virtualmente inviável. No entanto, se esta mutação não tornar a bactéria inviável, confere-lhe resistência de alto grau.

Outro mecanismo comum de resistência antibiótica, também altamente eficaz, é a produção de enzimas que destroem ou inativam os antibióticos, tais como as  $\beta$ -lactamases e as enzimas de inativação dos aminoglicosídeos (17). A sua presença também confere resistência de alto grau à bactéria pois a sua ligação ao antibiótico é reversível e, logo, cada enzima pode inativar um grande número de moléculas de antibiótico.

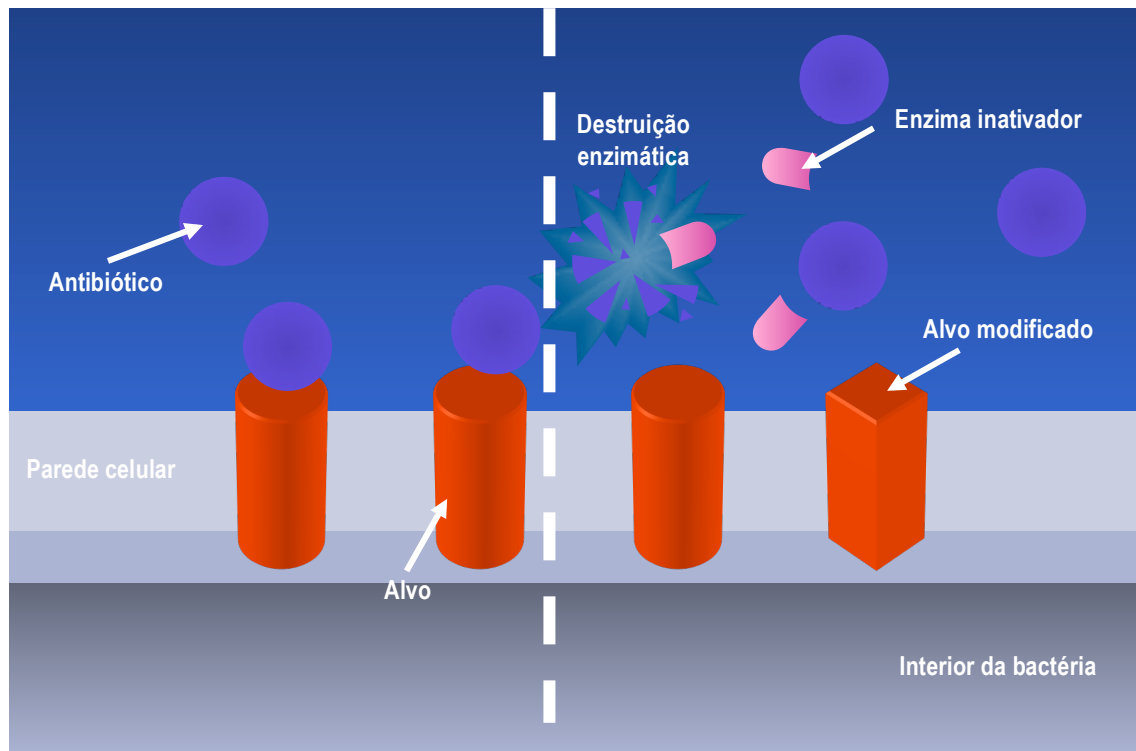


Figura 17– A bactéria pode ser resistente à ação do antibiótico por produção de enzimas, que destroem ou inativam o antibiótico, ou por mutação do próprio alvo. Essa transformação pode impedir a ligação do antibiótico ou anular o seu efeito (ver texto).

Em paralelo, a bactéria pode ter permeabilidade reduzida aos antibióticos, sendo assim menos susceptível à sua ação. Tal pode ocorrer pela diminuição da densidade do canal das porinas ou por aumento de bombas de efluxo (nas bactérias Gram negativo), (figura 18), proteínas de membrana, não específicas, capazes de expulsar, por transporte ativo, os antibióticos e outros metabolitos do seu citoplasma<sup>17</sup>. As bombas de efluxo podem conferir resistência cruzada a praticamente todas as classes de antibacterianos, particularmente as fluoroquinolonas, os aminoglicosídeos e os macrólidos<sup>18</sup>, podendo esta resistência ser potencialmente ultrapassada pelo aumento da concentração do antibiótico<sup>19</sup>.

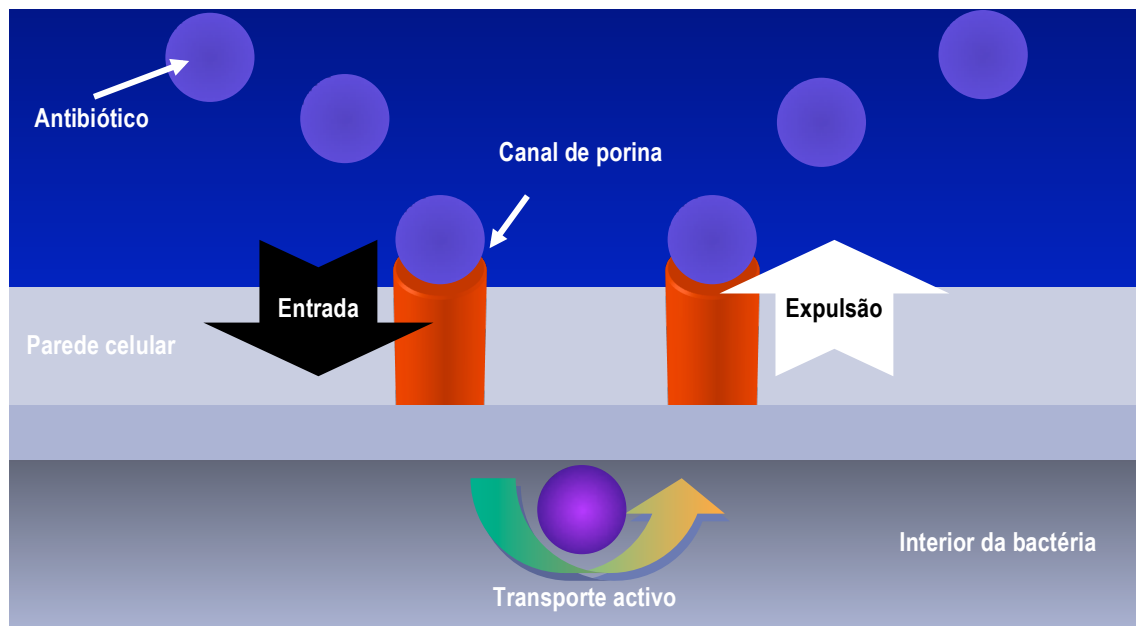


Figura 18– Para além de impedir o antibiótico de entrar, a bactéria pode expulsar ativamente o antibiótico através de bombas de efluxo inespecíficas. Este mecanismo é saturável.

Em muitos clones bacterianos resistentes estes mecanismos aparecem associados<sup>15</sup>, aumentando de forma sinérgica a resistência aos antibióticos.

Estas alterações podem ser constitutivas, sendo sempre expressas pelas bactérias independentemente da presença do antibiótico, ou indutíveis, aumentando rapidamente após a exposição ao mesmo.

### 3.1 Penicilinas

As penicilinas foram os primeiros fármacos  $\beta$ -lactâmicos introduzidos na prática clínica. A penicilina cristalina ocorre na natureza, produzida pelo fungo *Penicillium notatum*. Liga-se às *penicillin binding proteins* (PBP), transpeptidases da parede celular bacteriana responsáveis pelas ligações cruzadas e estabilização do peptidoglicano<sup>15</sup>, fundamental para a impermeabilidade, resistência à pressão osmótica e, logo viabilidade bacteriana.

As penicilinas contêm um anel  $\beta$ -lactâmico, substrato das PBPs. Concorrem assim para a ligação a estas enzimas, formando ligações covalentes irreversíveis e inibindo a sua atividade. São ativas contra bactérias em multiplicação rápida, as quais têm necessidade de sintetizar grande quantidade de peptidoglicano.

Dois mecanismos concorrem para a resistência aos  $\beta$ -lactâmicos: a alteração da afinidade das PBPs e a produção de  $\beta$ -lactamases. No primeiro a bactéria produz PBPs com baixa afinidade para os  $\beta$ -lactâmicos<sup>18</sup>, mecanismo responsável pela resistência do *Streptococcus pneumoniae* às penicilinas<sup>20</sup> e do *Staphylococcus aureus* às isoxazolilpenicilinas (por síntese da PBP 2A, com baixa afinidade pelos  $\beta$ -lactâmicos).

As  $\beta$ -lactamases<sup>18</sup> são enzimas com grande afinidade por estes antibióticos, capazes de hidrolizar o seu anel  $\beta$ -lactâmico através duma ligação reversível. Podem assim inativar múltiplas moléculas de antibiótico, conferindo resistência de alto nível, não ultrapassável pelo aumento da concentração do antibiótico<sup>15</sup>. Os genes responsáveis pela síntese destes enzimas encontram-se habitualmente em plasmídeos, transmitindo-se com facilidade entre bactérias.

Existem inibidores das  $\beta$ -lactamases, fármacos de estrutura similar aos antibióticos  $\beta$ -lactâmicos com grande afinidade para essas enzimas, aos quais se ligam de forma irreversível.

### 3.2 Cefalosporinas

São igualmente antibióticos  $\beta$ -lactâmicos, mas possuem uma estrutura molecular tridimensional que diminui a afinidade das  $\beta$ -lactamases<sup>15</sup>. Logo após a sua introdução, foram descritas moléculas bacterianas, as ESBLs<sup>21</sup>, capazes de hidrolizar o anel  $\beta$ -lactâmico destas cefalosporinas. Algumas dessas enzimas são indutíveis, ou seja aumentam a sua expressão ao longo do tempo em que estão expostas ao antibiótico (ESBLs de tipo cromossómico, mediadas pelo gene Amp C). Caracteristicamente, as bactérias capazes de produzir ESBLs apresentam igualmente resistência cruzada para outras classes de antibióticos.

### 3.3 Macrólidos

Outro alvo bacteriano dos antibióticos é a síntese proteica nos ribossomas. Os macrólidos ligam-se à sub-unidade 50s, bloqueiam a produção de proteínas e, logo, a replicação bacteriana, provocando a acumulação de produtos tóxicos que causam a

morte da bactéria. São assim ativos não só em células em multiplicação rápida, mas também em bactérias latentes, inibindo a produção e libertação de moléculas bacterianas como as toxinas.

Os macrólidos, as lincosamidas (clindamicina) e os cetólidos, ligam-se ao “túnel” de saída dos ribossomas<sup>15</sup>, impedindo a libertação das proteínas formadas. A alteração deste local de ligação do ribossoma, mediada pela mutação do gene *erm*, impede a ligação de todos os macrólidos, mecanismo responsável por resistência de alto grau<sup>22</sup>.

Outro mecanismo de resistência é mediado pelo gene *mef*<sup>22</sup>, o qual é responsável pela síntese de bombas de efluxo. Estas expulsam os macrólidos (mas não as lincosamidas) do espaço intracelular. Esta resistência pode ser ultrapassada pelo aumento da concentração do antibiótico<sup>23,24</sup>.

### 3.4 Fluoroquinolonas

A estrutura tridimensional do DNA bacteriano assemelha-se a um novelo, superenrolado. A bactéria, para se replicar, precisa de o desenrolar, mantê-lo estabilizado durante o processo de duplicação e, posteriormente proceder novamente ao seu superenrolamento. Essa função de estabilização é assegurada pelas topoisomerasas. As fluoroquinolonas ligam-se de forma irreversível a estas enzimas, inibem a sua atividade e impedem a replicação do DNA, levando à acumulação de produtos tóxicos que matam a bactéria.

O mecanismo mais comum de resistência é o aumento da concentração de bombas de efluxo com afinidade por estes antibióticos. Esta pode ser ultrapassada pelo aumento da concentração do antibiótico<sup>25</sup>. Inversamente, a mutação dos genes responsáveis pela síntese destas enzimas, nomeadamente a *gyr A*, *gyr B*, *par C* e *par E* podem conferir resistência cruzada a toda esta classe de antibióticos, particularmente quando existe mutação simultânea de dois genes<sup>19</sup>.

### 4. Persistência de mutantes

A expressão pela bactéria dos diferentes mecanismos associados à resistência adquirida aos antibióticos implica gasto energético e de nutrientes e, logo

desvantagem competitiva<sup>26</sup>. Na ausência de pressão seletiva (fundamentalmente, a presença de antibióticos), verifica-se redução progressiva da prevalência do gene mutante e aumento das bactérias *wild type*, multissensíveis.

A própria mutação, a causa direta da resistência, pode tornar a bactéria menos apta sobre o ponto de vista metabólico, causando instabilidade da mesma. No entanto, quando o seu número é elevado, podem ocorrer novas mutações, ditas compensatórias<sup>27</sup>, as quais podem, nas condições ideais, aumentar de novo a competitividade da bactéria (*fitness*). Em condições propícias do meio, estes novos mutantes podem tornar-se dominantes.

Este fenómeno foi demonstrado em culturas *in vitro* de *Escherichia coli*: embora as estirpes mutantes demorem mais tempo a multiplicar-se, após múltiplas passagens, estas bactérias recuperam a sua *fitness*, e diminuem progressivamente o tempo de desenvolvimento, podendo tornar-se dominantes<sup>13</sup>.

Numa cultura, a presença de material genético diverso, que permita às bactérias exprimirem diferentes fenótipos, fenótipos esses que coexistem e que proliferam a ritmos diferentes, de acordo com as condições do meio, confere uma vantagem competitiva adicional<sup>28</sup>. Quando há alterações das condições do meio, como seja a exposição a antibióticos, pode haver desrepressão de genes mutantes associados a resistência, aumento da proliferação de bactérias de baixa sensibilidade, mutações “de novo”, tudo mecanismos que podem contribuir para seleccionar bactérias resistentes.

## 5. Concentração de prevenção de mutantes

A resistência adquirida aos antibióticos pode resultar quer da ocorrência de mutações sucessivas (ou da desrepressão genética) em genes críticos quer da aquisição de material genético exógeno<sup>3,20</sup>, como são os casos da resistência do *Streptococcus pneumoniae* à penicilina ou do *Enterococcus faecalis* à gentamicina<sup>19</sup>.

A exposição prolongada aos antibióticos facilita a seleção de mutantes com menor sensibilidade. Estas mutações são tanto mais frequentes quanto mais instável for o genoma da bactéria durante a sua replicação.

Mutações isoladas determinam o aumento da CIM<sup>29,30</sup> mas raramente, só por si, determinam resistência. Numa infeção coexistem assim sub-populações bacterianas não mutantes, com sensibilidade mantida aos antibióticos (*wild type*) com outras, mutantes, de muito menor ordem de grandeza, que apresentam CIM mais elevada. Estas não são habitualmente detectadas *in vitro*, pois o seu número é insuficiente para atingir um volume significativo (figura 19).

O intervalo entre a concentração mínima de antibiótico bactericida para as bactérias *wild type*, mais susceptíveis, e a concentração necessária para matar todas as bactérias, incluindo as mutantes, de menor sensibilidade, designa-se janela de seleção de mutantes<sup>30</sup>. Concentrações de antibiótico nessa janela seleccionam positivamente as bactérias de menor sensibilidade.

No doente infetado, quando há restrição à livre circulação dos antibióticos pelos diferentes compartimentos, ocorrem diferentes curvas concentração-tempo<sup>8</sup> e, logo, aumenta frequentemente o tempo em que a concentração do antibiótico está nesta janela de seleção de mutantes. Exposições sucessivas ou prolongadas ao antibiótico podem ser responsáveis pela seleção de bactérias mutantes, facilitar novas mutações e o desenvolvimento de resistências. Este mecanismo tem sido reproduzido *in vitro*, em modelos que combinam bactérias *wild type* com mutantes, os quais permitem identificar a janela de aparecimento de mutantes para antibióticos de diferentes classes<sup>29,31,32</sup>.

Este fenómeno de seleção de bactérias menos susceptíveis, que se pode observar logo ao 3º ou 4º dia de antibioterapia<sup>20</sup>, é particularmente importante *in vivo* quando o sistema imunitário do hospedeiro é incapaz de destruir este inóculo residual de bactérias mutantes (figura 19).



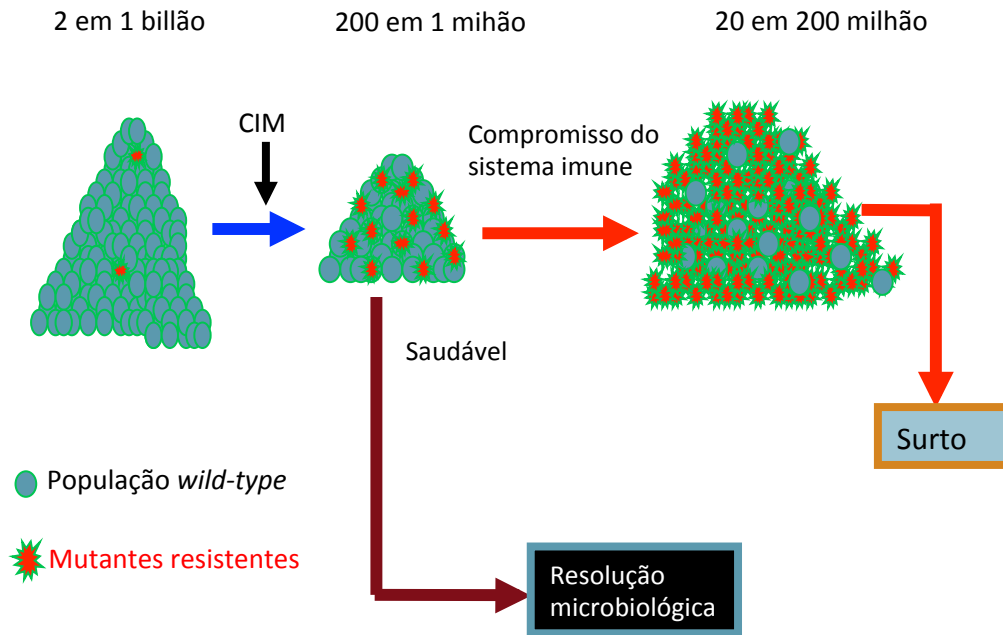


Figura 19- A concentração antibiótica dentro da janela de aparecimento de mutantes, acima da CIM mas abaixo da concentração bactericida para os mutantes, seleciona positivamente estas bactérias de sensibilidade reduzida. Na ausência de sistema imunitário saudável, capaz de as eliminar, podem surgir surtos de infeção.

A exposição prologada a concentrações sub-letais de antibióticos pode também facilitar a desrepressão de genes responsáveis por mecanismos de resistência, previamente silenciosos<sup>33</sup> ou selecionar bactérias com resistência enzimática, de alto nível, como são as  $\beta$ -lactamases.

A resistência aos antibióticos resulta assim duma complexa interação de mecanismos de transmissão cruzada, desrepressão genética, expansão clonal e pressão de seleção, para a qual contribui a pressão antibiótica exercida sobre a população bacteriana comensal.

## 6. Estratégias antibióticas para a redução de resistências

A estratégia para a redução das resistências aos antibióticos assenta fundamentalmente em dois vectores:

1. Identificação dos casos e contenção da sua transmissão

## 2. Restrição da pressão de seleção antibiótica.

A primeira destas estratégias baseia-se no isolamento dos doentes infetados ou portadores de microrganismos resistentes<sup>34</sup>. Pode ser útil em meios relativamente fechados, em particular hospitais ou outras unidades assistenciais de internamento, sendo difícil o seu emprego em ambulatório.

Esta estratégia tem limitações conhecidas, tendo-se mesmo verificado aumento paradoxal da incidência de MRSA e *Candida* num ambiente de alta contenção de contágio, como foi o da epidemia do Coronavírus em Hong Kong<sup>35</sup>. A contribuir para esses achados poderá estar a heterogeneidade clonal do MRSA recentemente identificada<sup>36</sup>, sugerindo que a infeção por esse agente possa resultar mais de desequilíbrios microbiológicos no hospedeiro (potencialmente induzidos pelos antibióticos) do que por aquisição exógena.

A segunda destas estratégias, a restrição da pressão de seleção antibiótica, é crítica para o controlo das resistências a estes fármacos. No entanto a desejada recuperação de sensibilidade é na maioria das vezes lenta e depende dum esforço sustentado<sup>37</sup>. Pode mesmo revelar-se incompleta quando a bactéria resistente foi capaz de se adaptar de forma competitiva ao meio (caso da resistência do *Staphylococcus aureus* à penicilina, em que a redução significativa do uso desse antibiótico não se acompanhou de recuperação de sensibilidade).

Têm sido propostas diversas estratégias para conter a pressão antibiótica e o desenvolvimento de bactérias resistentes, como sejam a rotação de antibióticos e/ou a restrição dos mesmos<sup>38</sup>, a descalação<sup>39,40</sup>, a redução do tempo de terapêutica.

A rotação de antibióticos, utilização empírica preferencial de uma única classe durante um intervalo de tempo pré-definido, tem sido testada com resultados variáveis. A sua principal limitação é não promover uma verdadeira diminuição do consumo destes fármacos mas apenas uma alteração do padrão de prescrição, o que altera o desenvolvimento de resistências mas não as diminui<sup>41</sup>. Deve provavelmente ser limitada a situações particulares, de surtos focais de bactérias resistentes, preferencialmente de tipo monoclonal.

A restrição antibiótica<sup>42</sup>, limitação do uso de uma ou mais classes, que ficam reservadas para situações específicas (terapêutica dirigida contra bactérias

resistentes), pode ajudar a diminuir a emergência de novas resistências, particularmente quando as mesmas são cruzadas entre diferentes classes. Em Inglaterra a substituição do cotrimoxazol por trimetropim possibilitou a diminuição da resistência global da *E. coli*<sup>7</sup>. Também a restrição das fluorquinolonas e das cefalosporinas de 3<sup>a</sup> geração tem sido proposta como medida para diminuir a proliferação de enterobacteriáceas produtoras de ESBLs<sup>43</sup>.

Num estudo prospetivo de coorte foi avaliado o impacto de 4 estratégias antibióticas empíricas sequenciais (em períodos de 4 meses) na sensibilidade bacteriana, nomeadamente a) terapêutica dirigida pelo risco epidemiológico individual, b) utilização preferencial duma classe de antibióticos, c) restrição duma classe de antibióticos e d) utilização de múltiplas classes em simultâneo (em diferentes doentes) de forma a maximizar a heterogeneidade de prescrição. Durante o período da estratégia b) verificou-se aumento da prevalência do *Acinetobacter baumannii* resistente aos carbapenemes, de enterobacteriáceas produtoras de ESBLs e de *Enterococcus faecalis* resistente à vancomicina, incidência essa que diminuiu no período d), de máxima heterogeneidade<sup>44</sup>.

A estratégia de descalção, utilização sequencial de terapêutica antibiótica empírica de largo espectro, com redução subsequente, ajustada de acordo com os resultados microbiológicos, combina os benefícios da terapêutica antibiótica inicial adequada com a diminuição da pressão de seleção<sup>38</sup>. É uma estratégia que pode ser usada complementarmente às anteriores mas está dependente da possibilidade de obter resultados microbiológicos fiáveis em tempo útil. É importante salientar que o único estudo prospetivo multicêntrico de avaliação desta estratégia mostrou, apesar de todas as suas limitações, um aumento (não significativo) da mortalidade no grupo em que foi praticada a descalção<sup>45</sup>.

A majoração da exposição antibiótica à bactéria<sup>46</sup>, de acordo com os princípios de PK referidos anteriormente, nomeadamente com posologia que privilegie doses mais frequentes de antibióticos tempo-dependente e doses mais elevadas de antibióticos concentração-dependente, pode aumentar a sua eficácia e diminuir o potencial de emergência de mutantes resistentes.

Uma estratégia global, que assente na optimização da prescrição antibiótica, restringindo o seu emprego ao tratamento das infeções bacterianas (apoiada na

melhoria das técnicas laboratoriais de diagnóstico), adequando a posologia às características PK/PD, selecionando antibióticos de menor espectro e com menor potencial para a indução de resistências, a limitação do tempo de antibioterapia ao mínimo eficaz, são tudo contributos para diminuir a expansão das resistências. A introdução de equipas multidisciplinares para a “gestão” do diagnóstico de infeção e da política antibiótica (*Stewardship*) pode facilitar a introdução de todas estas estratégias, contribuindo para o aumento da sua eficácia, diminuição de toxicidade, efeitos colaterais ecológicos (incluindo resistências) e custos.

## **Bibliografia**

1. Sarmento A. Microorganismos Multi-Resistentes: Estratégias De Prevenção E Terapêutica. *Infeção e Sépsis* 2004;1:25–34.
2. Baquero F, Baquero-Artigao G, Cantón R, García-Rey C. Antibiotic consumption and resistance selection *Streptococcus pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 2002;50(Suppl 2):27–37.
3. Lipsitch M, Samore MH. Antimicrobial use and antimicrobial resistance: A population perspective. *Emerg Infect Dis* 2002;8:347–54.
4. Austin DJ, Kristinsson KG, Anderson RM. The relationship between the volume of antimicrobial consumption in human communities and the frequency of resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:1152–6.
5. Ball P, Baquero F, Cars O, et al. Antibiotic therapy of community respiratory tract infections: strategies for optimal outcomes and minimized resistance emergence. *J Antimicrob Chemother* 2002;49:31–40.
6. Howard DH, Scott RD, Packard R, Jones D. The global impact of drug resistance. *Clin Infect Dis* 2003;36(Suppl 1):S4–10.
7. Livermore DM. Bacterial resistance: origins, epidemiology, and impact. *Clin Infect Dis* 2003;36(Suppl 1):S11–23.
8. Liu P, Derendorf H. Antimicrobial tissue concentrations. *Infect Dis Clin North Am* 2003;17:599–613.
9. Joyce M, Woods CW. Antibacterial susceptibility testing in the clinical laboratory. *Infect Dis Clin North Am* 2004;18:401–34.

10. Mehrotra R, De Gaudio R, Palazzo M. Antibiotic pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations in critical illness. *Intensive Care Med* 2004;30:2145–56.
11. Carryn S, Chanteux H, Seral C, Mingeot-Leclercq MP, Van Bambeke F, Tulkens PM. Intracellular pharmacodynamics of antibiotics. *Infect Dis Clin North Am* 2003;17:615–34.
12. Walker KJ, Larsson AJ, Zabinski RA, Rotschafer JC. Evaluation of antimicrobial activities of clarithromycin and 14-hydroxycarithromycin against three strains of *Haemophilus influenzae* by using an in vitro pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:2003–7.
13. Drusano GL. Antimicrobial pharmacodynamics: critical interactions of “bug and drug”. *Nat Rev Microbiol* 2004;2:289–300.
14. Udekwu KI, Parrish N, Ankomah P, Baquero F, Levin BR. Functional relationship between bacterial cell density and the efficacy of antibiotics. 2009;63:745–57.
15. Jacobs MR, Anon J, Appelbaum PC. Mechanisms of resistance among respiratory tract pathogens. *Clin Lab Med* 2004;24:419–53.
16. Appelbaum PC, Bozdogan B. Vancomycin resistance in *Staphylococcus aureus*. *Clin Lab Med* 2004;24:381–402.
17. Li XZ, Livermore DM, Nikaido H. Role of efflux pump(s) in intrinsic resistance of *Pseudomonas aeruginosa*: Resistance to tetracycline, chloramphenicol, and norfloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:1732–41.
18. Kaye KS, Engemann JJ, Fraimow HS, Abrutyn E. Pathogens resistant to antimicrobial agents: Epidemiology, molecular mechanisms, and clinical management. *Infect Dis Clin North Am* 2004;18:467–511.
19. Drusano GL. Prevention of resistance: a goal for dose selection for antimicrobial agents. *Clin Infect Dis* 2003;36(Suppl 1):S42–50.
20. Schrag SJ, Beall B, Dowell SF. Limiting the spread of resistant pneumococci: Biological and epidemiologic evidence for the effectiveness of alternative interventions. *Clin Microbiol Rev* 2000;13:588–601.
21. Paterson DL, Ko WC, Von Gottberg A, et al. Outcome of cephalosporin treatment for serious infections due to apparently susceptible organisms

- producing extended-spectrum  $\beta$ -lactamases: Implications for the clinical microbiology laboratory. *J Clin Microbiol* 2001;39:2206–12.
22. Bozdogan B, Appelbaum PC. Macrolide resistance in *Streptococci* and *Haemophilus influenzae*. *Clin Lab Med* 2004;24:455–75.
  23. Maglio D, Nicolau DP, Nightingale CH. Impact of pharmacodynamics on dosing of macrolides, azalides, and ketolides. *Infect Dis Clin North Am* 2003;17:563–77.
  24. Bauernfeind A, Jungwirth R, Eberlein E. Comparative pharmacodynamics of clarithromycin and azithromycin against respiratory pathogens. *Infection* 1995;23:316–21.
  25. Andes D, Anon J, Jacobs MR, Craig WA. Application of pharmacokinetics and pharmacodynamics to antimicrobial therapy of respiratory tract infections. *Clin Lab Med* 2004;24:477–502.
  26. Wichelhaus TA, Böddinghaus B, Besier S, Schäfer V, Brade V, Ludwig A. Biological cost of rifampin resistance from the perspective of *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:3381–5.
  27. Levin BR, Perrot V, Walker N. Compensatory mutations, antibiotic resistance and the population genetics of adaptive evolution in bacteria. *Genetics* 2000;154:985–97.
  28. Veening JW, Stewart EJ, Berngruber TW, Taddei F, Kuipers OP, Hamoen LW. Bet-hedging and epigenetic inheritance in bacterial cell development. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:4393–8.
  29. Blondeau JM, Zhao X, Hansen G. Mutant Prevention Concentrations of Fluoroquinolones for Clinical Isolates of *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:433–8.
  30. Zhao X, Drlica K. Restricting the selection of antibiotic-resistant mutants: a general strategy derived from fluoroquinolone studies. *Clin Infect Dis* 2001;33 (Suppl 3):S147–56.
  31. Firsov AA, Smirnova M V., Lubenko IY, Vostrov SN, Portnoy YA, Zinner SH. Testing the mutant selection window hypothesis with *Staphylococcus aureus* exposed to daptomycin and vancomycin in an in vitro dynamic model. *J Antimicrob Chemother* 2006;58:1185–92.

32. Negri MC, Lipsitch M, Blazquez J, Levin BR, Baquero F. Concentration-dependent selection of small phenotypic differences in TEM  $\beta$ -lactamase-mediated antibiotic resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:2485–91.
33. Tam VH, Schilling AN, Neshat S, Poole K, Melnick DA, Coyle EA. Optimization of meropenem minimum concentration/MIC ratio to suppress in vitro resistance of *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:4920–7.
34. Silveira F, Fujitani S, Paterson DL. Antibiotic-resistant infections in the critically ill adult. *Clin Lab Med* 2004;24:329–41.
35. Yap FHY, Gomersall CD, Fung KSC, et al. Increase in Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Acquisition Rate and Change in Pathogen Pattern Associated with an Outbreak of Severe Acute Respiratory Syndrome. *Clin Infect Dis* 2004;39:511–6.
36. Price JR, Golubchik T, Cole K, et al. Whole-genome sequencing shows that patient-to-patient transmission rarely accounts for acquisition of *staphylococcus aureus* in an intensive care unit. *Clin Infect Dis* 2014;58:609–18.
37. Fridkin SK, Lawton R, Edwards JR, Tenover FC, McGowan JE, Gaynes RP. Monitoring antimicrobial use and resistance: Comparison with a national benchmark on reducing vancomycin use and vancomycin-resistant enterococci. *Emerg Infect Dis* 2002;8:702–7.
38. Paterson DL, Rice LB. Empirical antibiotic choice for the seriously ill patient: are minimization of selection of resistant organisms and maximization of individual outcome mutually exclusive? *Clin Infect Dis* 2003;36:1006–12.
39. Bassetti M, Paiva J-A, Masterton RG. The case for de-escalation in antimicrobial therapy: time to change our strategy in the management of septic shock? *Intensive Care Med* 2014;40:284–5.
40. Höffken G, Niederman MS. Nosocomial pneumonia: The importance of a de-escalating strategy for antibiotic treatment of pneumonia in the ICU. *Chest*. 2002;122:2183–96.
41. Kollef MH. Is there a role for antibiotic cycling in the intensive care unit? *Crit Care Med* 2001;29(4 Suppl):N135–42.

42. Čižman M, Srovin T, Pokorn M, Pečar SČ, Battelino S. Analysis of the causes and consequences of decreased antibiotic consumption over the last 5 years in Slovenia. *J Antimicrob Chemother* 2005;55:758–63.
43. Paterson DL. “Collateral damage” from cephalosporin or quinolone antibiotic therapy. *Clin Infect Dis* 2004;38(Suppl 4):S341–5.
44. Sandiumenge A, Diaz E, Bodí M, Rello J. Therapy of ventilator-associated pneumonia. A patient-based approach based on the ten rules of “The Tarragona Strategy”. *Intensive Care Med* 2003;29:876–83.
45. Leone M, Bechis C, Baumstarck K, et al. De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial treatment in severe sepsis: a multicenter non-blinded randomized noninferiority trial. *Intensive Care Med* 2014;40:1399–408.
46. Burgess DS. Pharmacodynamic Principles of Antimicrobial Therapy in the Prevention of Resistance. *Chest* 1999;115:19S–23S.



## Perspetivas de futuro

A terapêutica antibiótica mudou de forma marcante o prognóstico das doenças infecciosas. Ao longo dos anos o desenvolvimento destes fármacos os quais, nas concentrações usadas, eram pouco tóxicos e muito eficazes, facilitou a sua utilização em larga escala. No entanto, a aquisição por parte das bactérias patogénicas de múltiplos mecanismos de resistência, tornou o manejo racional desta terapêutica complexo e uma prioridade.

Uma das áreas de maior pesquisa foi a PK e a PD. A utilização destes conceitos para otimizar a posologia da terapêutica antibiótica permitiria aumentar a sua eficácia, reduzir o impacto das resistências e mesmo atrasar o seu desenvolvimento. Estes conceitos foram largamente desenvolvidos ao longo deste trabalho.

No entanto, até hoje, nenhum estudo demonstrou de forma inequívoca que a posologia antibiótica ajustada pela PK e pela PD tenha impacto significativo no sucesso clínico. Num estudo recente envolvendo 41 doentes a TDM de antibióticos  $\beta$ -lactâmicos (meropenem e piperacilina/tazobactam) facilitou a obtenção da concentração alvo<sup>1</sup>. Nesse estudo não foram identificadas diferenças significativas de eficácia clínica, quer benefício associado ao aumento do tempo dentro da concentração alvo, quer agravamento pela alteração da posologia dos antibióticos.

Existe evidência pré-clínica, quer laboratorial quer animal, da correlação entre os alvos PK/PD e a morte bacteriana. A dificuldade de transpor essa evidência para a prática clínica pode dever-se, na minha perspectiva, a diferentes fatores:

- a) Concentrações no sangue significativamente diferentes das concentrações no local de infeção
- b) Índices PK/PD, relacionados com a resolução da infeção, variáveis consoante o foco, o estado imunitário do doente, a virulência do agente e evolução da doença
- c) Comportamento do antibiótico *in vivo* diferente do verificado *in vitro*
- d) Resolução espontânea da infeção, mediada pelo sistema imune do hospedeiro (a que se sobrepõe a dificuldade em diferenciar colonização de infeção)

Os estudos comparativos das diferentes posologias dos antibióticos são ainda mais problemáticos pois, para a generalidade dos agentes susceptíveis, só raramente a posologia convencional não é eficaz. Este facto ficou bem patenteado na ausência de diferença de mortalidade que se verificou no meu estudo de avaliação de diferentes posologias da piperacilina tazobactam<sup>2</sup>. Mesmo o grupo de doentes mais graves (que potencialmente seria o que mais beneficiaria), embora tenha tido mortalidade discretamente mais baixa quando recebeu o antibiótico em PC, esta diferença foi não significativa. A ser verdadeira essa diferença, seria precisa uma dimensão de amostra de milhares de doentes para o poder demonstrar.

Outra área de investigação que tem, em minha opinião, ficado muito restringida às áreas laboratorial e epidemiológica, é a do desenvolvimento de resistências. Num estudo retrospectivo os autores identificaram um limiar PK/PD de concentração de antibióticos abaixo do qual a resistência bacteriana aumentava ao longo do tempo de terapêutica<sup>3</sup>. Paralelamente, a relação entre as próprias alterações do microbioma humano induzidas pela terapêutica antibiótica e o risco de infeção são pouco claras.

São assim linhas orientadoras para trabalhos de investigação futuros na área da terapêutica antibiótica:

1. Determinação da relação entre a concentração de antibióticos no sangue e nos tecidos (predominantemente através de microdiálise), quer em doentes quer em modelo animal, e sua relação com a eficácia clínica e microbiológica.
2. Correlação das concentrações antibióticas e das curvas PK/PD com padrões de resposta laboratorial (através de biomarcadores com comportamento bem conhecido) e de resposta clínica. Desenvolvimento do conceito de alvos terapêuticos PK/PD individualizados, e posologia ajustada por TDM.
3. Estudo da correlação entre terapêutica antibiótica prévia, o risco de infeção “de novo”, a colonização e a infeção por microrganismos resistentes.
4. Desenvolvimento de modelos farmacoeconómicos que incluam os custos de aquisição dos fármacos, o tempo de internamento, a velocidade de resolução

sintomática e de recuperação física, para avaliação da terapêutica antibiótica. Estes modelos poderão ajudar a enquadrar as novas moléculas que venham a ser comercializadas.

Outra área de investigação importante é a avaliação do comportamento PK dos antibióticos durante as técnicas de substituição de órgão. São particularmente relevantes as técnicas que decorrem com circulação extra-corporal como sejam a CRRT<sup>4</sup>, a *extra-corporeal membrane oxygenation* (ECMO)<sup>5</sup> e a hemodiálise intermitente<sup>6</sup>. Embora existam orientações para a posologia antibiótica durante estas técnicas, as mesmas raramente estão adaptadas às diferentes programações possíveis, diferenças essas com impacto na concentração de cada fármaco<sup>7</sup>.

Também novas vias de administração poderão vir a ser tentadas, de forma a aproximar o antibiótico da área infectada e diminuir a toxicidade sistémica e atingir concentrações elevadas no local da infecção. Está neste campo a terapêutica nebulizada (pneumonia e/ou traqueobronquite). A mesma está em desenvolvimento crescente mas, na atualidade, não é possível atribuir-lhe um papel terapêutico.

Globalmente, em 2015, é claro que uma aproximação estandardizada à posologia antibiótica, *one size fits all* não serve os melhores interesses do doente. A TDM, quando disponível, parece ser a estratégia ideal para ajudar a otimizar a posologia, mas continua pouco clara qual a janela de concentração ideal da maioria dos antibióticos.

Neste momento em que existe um número limitado de armas terapêuticas eficazes, que o prolongamento da vida e a terapêutica médica agressiva (próteses, imunossupressão) cria uma nova população mais susceptível à infeção, que aumenta a resistência aos antibióticos, a utilização desses fármacos de forma racional, sustentada em princípios científicos claros testados na prática clínica, pode ajudar a melhorar o prognóstico dos doentes infectados e a preservar os antibióticos.

## **Bibliografia**

1. De Waele JJ, Carrette S, Carlier M, et al. Therapeutic drug monitoring-based dose optimisation of piperacillin and meropenem: a randomised controlled trial. *Intensive Care Med* 2014;40:380–7.
2. Gonçalves-Pereira J, Oliveira BS, Janeiro S, et al. Continuous infusion of piperacillin/tazobactam in septic critically ill patients--a multicenter propensity matched analysis. *PLoS One* 2012;7:e49845.
3. Thomas JK, Forrest a, Bhavnani SM, et al. Pharmacodynamic evaluation of factors associated with the development of bacterial resistance in acutely ill patients during therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:521–7.
4. Choi G, Gomersall CD, Tian Q, Joynt GM, Li AMMY, Lipman J. Principles of antibacterial dosing in continuous renal replacement therapy. *Blood Purif* 2010;30:195–212.
5. Shekar K, Fraser JF, Smith MT, Roberts J a. Pharmacokinetic changes in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. *J Crit Care* 2012;27:.741.e9-18
6. Legrand M, Darmon M, Joannidis M, Payen D. Management of renal replacement therapy in ICU patients: an international survey. *Intensive Care Med* 2013;39:101-8
7. Bilgrami I, Roberts JA, Wallis SC, et al. Meropenem dosing in critically ill patients with sepsis receiving high-volume continuous venovenous hemofiltration. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:2974–8.